



Universidade Federal de Pelotas
Programa de Pós-Graduação em Química

Dissertação de Mestrado

***Ácido Nióbico como Catalisador Heterogêneo
Reciclável na Síntese de Benzimidazóis Substituídos
em Meio Livre de Solvente***

Angelita Manke Barcellos

Pelotas, fevereiro de 2014.

Angelita Manke Barcellos

**Ácido Nióbico como Catalisador Heterogêneo Reciclável na
Síntese de Benzimidazóis Substituídos em Meio Livre de
Solvente**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Pelotas como
requisito parcial para à obtenção do título
de Mestre em Ciências (área do
conhecimento: Química)

Orientador

Prof. Dr. Eder João Lenardão

Pelotas, fevereiro de 2014.

Dados de catalogação na fonte:
(Gabriela Machado Lopes – CRB-10/1842)

B242a Barcellos, Angelita Manke

Ácido nióbico como catalisador heterogêneo reciclável na síntese de benzimidazóis substituídos em meio livre de solvente / Angelita Manke Barcellos; orientador Eder João Lenardão - Pelotas, 2014.
85 f. : il.

Dissertação (Mestrado) Programa de Pós- Graduação em Química. Universidade Federal de Pelotas. Pelotas, 2014.

1. Catálise heterogênea 2. Ácido nióbico 3. Benzimidazóis I.
Lenardão, Eder João (orientador) II.Título.

CDD 547.037

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada “*Ácido Nióbico como Catalisador Heterogêneo Reciclável na Síntese de Benzimidazóis Substituídos em Meio Livre de Solvente*”, de autoria de Angelita Manke Barcellos.

Banca Examinadora:



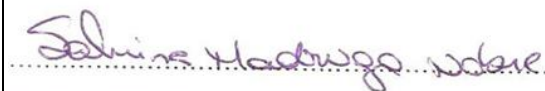
.....

Prof. Dr. Eder João Lenardão - UFPel



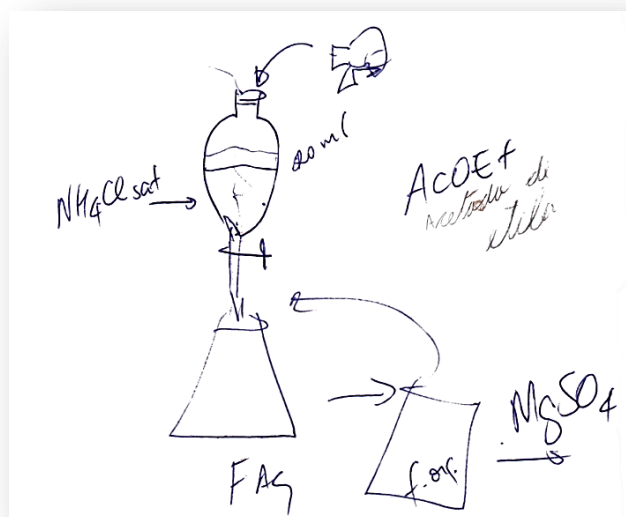
.....

Prof. Dr. César Antônio Oropesa Avellaneda – UFPel



.....

Prof^a. Dr^a. Sabrina Madruga Nobre - FURG



"Perto do fim a gente começa a pensar no início."

John Smith

“Agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho”

RESUMO

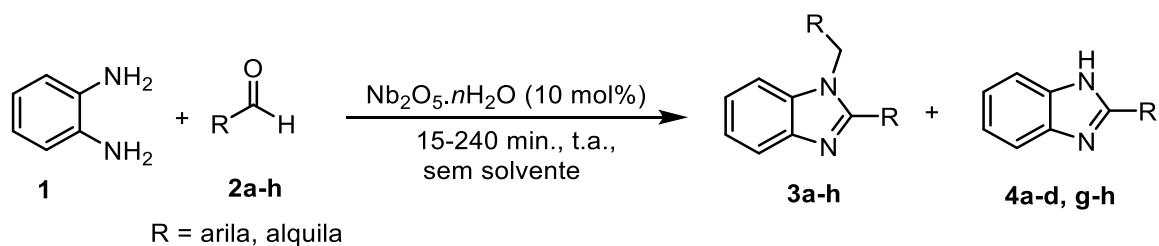
Título: “Ácido Nióbico como Catalisador Heterogêneo Reciclável na Síntese de Benzimidazóis Substituídos em Meio Livre de Solvente”

Autora: Angelita Manke Barcellos

Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão

Palavras-Chave: catálise heterogênea, ácido nióbico, benzimidazóis.

Neste trabalho, desenvolveu-se uma nova, simples e conveniente metodologia sintética, considerada verde para preparação de diferentes benzimidazóis substituídos **3** e **4** utilizando o ácido nióbico ($\text{Nb}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) como catalisador heterogêneo em meio livre de solvente (Esquema 1).



Esquema 1

Após a determinação da melhor condição reacional, foi aplicado este método a diferentes aldeídos aromáticos e alifáticos **2**, que ao condensarem com a *o*-fenilenodiamina **1** forneceram os produtos em curtos tempos reacionais, com rendimentos de moderados a bons. O estudo do reuso do catalisador heterogêneo proporcionou rendimentos satisfatórios para os respectivos produtos em até quatro ciclos reacionais, apresentando apenas um decréscimo na seletividade da reação.

Universidade Federal de Pelotas.

Programa de Pós-Graduação em Química.

Dissertação de Mestrado em Ciências.

Pelotas, fevereiro de 2014.

ABSTRACT

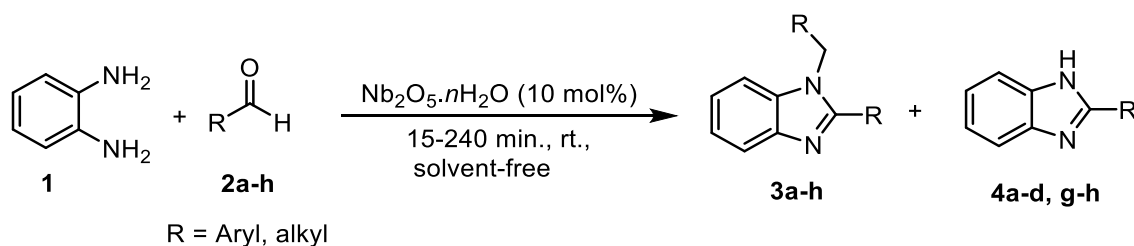
Title: “Niobic acid as a recyclable heterogeneous catalyst for the solvent-free synthesis of substituted benzimidazoles”

Author: Angelita Manke Barcellos

Academic Revisor: Prof. Dr. Eder João Lenardão

Keywords: heterogeneous catalysis, niobic acid, benzimidazoles.

In this work, it was developed a new, simple and convenient procedure for the green synthesis of differently substituted benzimidazoles **3** and **4** using niobic acid ($\text{Nb}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) as heterogeneous catalyst and under solvent-free conditions (Scheme 1).



Scheme 1

After determining the best reaction conditions, we apply this protocol to different aromatic and aliphatic aldehydes **2** were condensed with *o*-phenylenediamine **1** furnishing the corresponding products in moderate to good isolated yields and short reaction times. The reuse of the heterogeneous catalyst was performed by four cycles providing the respective products in satisfactory yields but with a little decreasing in the selectivity.

Universidade Federal de Pelotas.

Programa de Pós-Graduação em Química.

Msc. Dissertation in Science

Pelotas, February 2014.

ÍNDICE

RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	x
ÍNDICE DE TABELAS	xii
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xiii
1 - Introdução e Objetivos	2
2 - Revisão Bibliográfica.....	7
2.1 Química Verde	7
2.1.1 Reações sem solvente.....	10
2.1.2 Catálise	11
2.1.3 Catalisadores Heterogêneos	13
2.2 Propriedades e aplicações de compostos de níobio	14
2.2.1 Propriedades do Ácido Nióbico.....	19
2.2.2 Aplicação do Ácido Nióbico em Síntese Orgânica.....	21
2.3 Benzimidazóis	24
2.3.1 Uso de Catálise para Obtenção de Benzimidazóis substituídos	25
3 - Apresentação e Discussão dos Resultados	30
3.1 Otimização das Condições Reacionais	30
3.2 Reuso do Ácido Nióbico	32
3.3 Estudo da versatilidade do método	34
3.4 Proposta mecanística.....	37
3.5 Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	38
3.5.1 Análise espectral do benzimidazol 1,2-disubstituído 3c	38
3.5.2 Análise espectral do benzimidazol 2-susbtituído 4c	40
4 - Conclusões.....	43

5 - Parte Experimental.....	45
5.1 Materiais e métodos	45
5.1.1 Cromatografia Gasosa (CG)	45
5.1.2 Espectroscopia de Massas (EM)	45
5.1.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	45
5.1.4 Ponto de Fusão (p.f.)	46
5.1.5 Solventes e Reagentes.....	46
5.1.6 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)	46
5.1.7 Cromatografia em Coluna (CC)	46
5.2 Procedimentos Experimentais.....	47
5.2.1 Procedimento Geral para a obtenção do (R)-citronelal a partir do Óleo Essencial de Citronela	47
5.2.2 Procedimento Geral para a preparação dos benzimidazóis substituídos	47
5.2.3 Procedimento para o reuso do catalisador heterogêneo	48
5.3 Dados Experimentais	48
5.3.1 Dados experimentais dos benzimidazóis 1,2-dissubstituídos	48
5.3.2 Dados experimentais dos benzimidazóis 2-substituídos.....	52
6 - Espectros Seleccionados.....	56
6.1 Espectros seleccionados dos benzimidazóis 1,2-dissubstituídos	56
6.2 Espectros seleccionados dos benzimidazóis 2-substituídos	62
7 - Referências Bibliográficas	67

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Os benzimidazóis de interesse farmacêutico	4
Figura 2: A diminuição da energia de ativação pelo catalisador.....	11
Figura 3: Classificação geral de catalisadores.	13
Figura 4: Representação dos sítios ácidos de Lewis e de Brönsted presentes no fosfato de nióbio (NbP).....	16
Figura 5: Fórmula estrutural do produto de dupla transesterificação 15	18
Figura 6: Isopoliácido de nióbio de composição $H_8Nb_6O_{19}$	20
Figura 7: Estruturas dos primeiros benzimidazóis com atividades biológicas descritas.	24
Figura 8: Esquematização do procedimento para o reuso do catalisador.	33
Figura 9: Reuso do ácido nióbico na síntese de 3a e 4a	33
Figura 10: Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3c	39
Figura 11: Ampliação do espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3c	40
Figura 12: Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 4c	41
Figura 13: Ampliação do espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 4c	41
Figura 14: Espectro de Massa do composto 3b	56
Figura 15: Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3b	56
Figura 16: Espectro de Massa do composto 3c	57
Figura 17: Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3c	57
Figura 18: Espectro de Massa do composto 3d	58
Figura 19: Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3d	58
Figura 20: Espectro de Massa do composto 3e	59
Figura 21: Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3e	59
Figura 22: Espectro de Massa do composto 3g	60
Figura 23: Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3g	60
Figura 24: Ampliação do espectro de RMN 1H do composto 3g	61
Figura 25: Espectro de Massa do composto 4a	62
Figura 26: Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 4a	62
Figura 27: Espectro de Massa do composto 4b	63

Figura 28: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 4b	63
Figura 29: Espectro de Massa do composto 4c	64
Figura 30: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 4c	64
Figura 31: Espectro de Massa do composto 4d	65
Figura 32: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 4d	65

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Esterificação do ácido acético 16 com 2-metil-1-butanol 17	18
Tabela 2: Benzilação do tolueno e anisol 25 catalisado pelo ácido nióbico.	23
Tabela 3: Otimização das condições reacionais.	31
Tabela 4: Síntese de derivados de benzimidazóis utilizando ácido nióbico como catalisador reciclável.	35

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

δ	Deslocamento químico.
10 mol%	0,1 equivalente em mol.
CC	Cromatografia em Coluna.
CCD	Cromatografia em Camada Delgada.
CDCl_3	Clorofórmio deuterado.
CG	Cromatografia Gasosa.
DMF	Dimetilformamida.
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EM	Espectrometria de Massas.
Equiv.	Equivalente.
Evap.	Evaporação.
HFIP	Hexafluoro-2-propanol.
Hz	Unidade de frequência – hertz.
J	Constante de acoplamento.
M^+	Íon molecular.
m	Posição de substituição <i>meta</i> no anel aromático.
$m\text{-CBA}$	Ácido m -clorobenzóico
$m\text{-CPBA}$	Ácido m -cloroperbenzóico
mmol	Unidade para a quantidade de matéria (10^{-3} mol).
M.O	Micro-ondas.
m/z	Razão entre unidade de massa atômica e carga.
o	Posição de substituição <i>orto</i> no anel aromático.
p	Posição de substituição <i>para</i> no anel aromático.
p.f.	Ponto de fusão.
Rend.	Rendimento.
RMN	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.
STP	Pressão de Ensaio do Sistema.
t.a.	Temperatura ambiente (25 °C).
TMS	Tetrametilsilano.
TOF	<i>Turnover Frequency</i>
TON	<i>Turnover Number</i> .

1 - Introdução e Objetivos

1 - Introdução e Objetivos

Inúmeros produtos fundamentais para a sustentação da vida moderna são provenientes de transformações químicas, como a produção de combustíveis e de fármacos sintéticos.¹ Esta dependência gera inúmeros inconvenientes ambientais devido à utilização e formação de compostos xenobióticos. Atualmente é crescente o número técnicas e procedimentos industriais com a visão de prevenir ou diminuir os impactos ambientais.^{2,3}

Como forma de propiciar a sustentabilidade, minimizar a formação de resíduos tóxicos e viabilizar um menor custo de produção, o uso de catálise heterogênea tem recebido uma considerável atenção devido à sua simplicidade de manuseio, melhores rendimentos, maior seletividade, e em alguns casos, a possibilidade de recuperação do catalisador.⁴

Entre os vários catalisadores heterogêneos, os compostos que contêm o átomo de nióbio têm atraído grande interesse em virtude de sua eficiência catalítica e baixo custo.⁵ A abundância de nióbio na crosta terrestre é de 20 ppm e o principal país fornecedor deste composto é o Brasil, o qual é responsável por cerca de 60% da produção mundial.⁶ Provavelmente a propriedade mais proeminente de vários compostos de nióbio, como os cloretos,⁷ óxidos,⁸ sulfetos⁹ e fosfatos,¹⁰ é a sua pronunciada acidez superficial.

1 Dunn, P. J. *Green Chemistry – Perspective* **2013**, DOI: 10.1039/c3gc41376d.

2 Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*; Wiley/VCH: Weinheim, 2007.

3 Sheldon, R. A. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1233-1246.

4 Sheldon, R. A.; Van Bekkum, H. *Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2002, 2-7.

5 Tanabe, K. *Catal. Today*, **2003**, 78, 65-77.

6 Oliveira, L. C. A.; Gonçalves, M.; Guerreiro, M. C.; Ramalho, T. C.; Fabris, J. D.; Pereira, M. C.; Sapag, K.; Pereira, M. *Appl. Catal. A* **2007**, 316, 117-124.

7 (a) Barbosa, S. L.; Hurtado, G. R.; Klein, S.I.; Junior, V. L.; Dabdoub, M. J.; Guimarães, C. F. *Appl. Catal. A: Gen.* **2008**, 338, 9-13; (b) Szymoniak, J.; Besançon, J.; Moise, C. *Tetrahedron* **1994**, 50, 2841-2848; (c) Kirihaara, M.; Noguchi, T.; Okajima, N.; Naito, S.; Ishizuka, Y.; Harano, A.; Tsukiji, H.; Takizawa, R. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1515-1520.

8 Sairre, M. I.; Bronze-Uhle, É. S.; Donate, P. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2705-2708.

9 Danot, M.; Afonso, J. C.; Breyse, M.; Courieres, T. *Catal. Today* **1991**, 10, 629-643.

10 Bassan, I. A. L.; Nascimento, D. R.; San Gil, R. A. S.; Silva, M. I. P.; Moreira, C. R.; Gonzalez, W. A.; Faro, A. C.; Onfroy, T.; Lachter, E. R. *Fuel Process. Technol.* **2013**, 106, 619-624.

Esta característica conduziu à aplicação destes compostos em várias reações catalisadas por ácido, incluindo a hidratação, esterificação, hidrólise, condensação, desidrogenação, alquilação, polimerização fotoquímica e eletroquímica e reações de oxidação.¹¹

O óxido de nióbio hidratado ($\text{Nb}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) ou ácido nióbico é um sólido branco, estável ao ar e insolúvel em água, tem uma quantidade variável no teor de água e alta estabilidade frente a meios fortemente ácidos.¹² Várias reações ecologicamente vantajosas têm sido estudadas com o uso do ácido nióbico¹³ ou ácido nióbico modificado,¹⁴ incluindo a desidratação de açúcares- C_6 para formação do 5-hidroximetilfurfural (HMF).

Por outro lado, os benzimidazóis e seus derivados representam uma interessante classe de compostos heterocíclicos nitrogenados, uma vez que apresentam diversas propriedades biológicas importantes.¹⁵ Na literatura, são encontradas inúmeras aplicações para os benzimidazóis como anticonvulsivo, ansiolítico, anti-inflamatório, analgésico, hipnótico, antidepressivo, anti-histamínico, anti-ulcerativa, anti-alérgica, e antipirético.¹⁶

Diante de sua vasta aplicabilidade, hoje é possível encontrar diversos fármacos mundialmente comercializados que contêm o núcleo benzimidazólico em sua estrutura, como por exemplo, o Mebendazol,¹⁷ Bendamustine¹⁸ (Figura 1), entre outros.¹⁹

11 Por exemplo (a) Ziolek, M. *Catal. Today* **2003**, 47-64; (b) Santos, A. C. B.; Kover, W. B.; Faro, A. C. *Appl. Catal. A*, **1997**, 153, 83-101; (c) Okazaki, S.; Wada, N. *Catal. Today* **1993**, 16, 349-359; (d) Guo, C.; Qian, Z. *Catal. Today*, **1993**, 16, 379-385;

12 (a) Wachs, I. E.; Briand, L. E.; Jehng, J. M.; Burcham, L.; Gao, X. *Catal. Today* **2000**, 57, 323-330; (b) Tanabe, K.; Okazaki, S. *Appl. Catal. A: Gen.* **1995**, 133, 191-218.

13 (a) Carlini, C.; Giuttari, M.; Galletti, A. M. R.; Sbrana, G.; Armadori, T.; Busca, G. *Appl. Catal. A: Gen.*, **1999**, 183, 295-302; (b) Carniti, P.; Gervasini, A.; Biella, S.; Auroux, A. *Catal. Today* **2006**, 118, 373-378.

14 (a) Yang, F.; Liu, Q.; Bai, X.; Du, Y. *Bioresource Technol.* **2011**, 102, 3424-3429; (b) Carniti, P.; Gervasini, A.; Marzo, M. *Catal. Commun.* **2011**, 12, 1122-1126.

15 (a) Toro, P.; Klahn, A. H.; Pradines, B.; Lahoz, F.; Pascual, A.; Biot, C.; Arancibia, R. *Inorg. Chem. Commun.* **2013**, 35, 126-129; (b) Zhu, Z.; Lippa, B.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2430-2437.

16 (a) Scott, L. J.; Dunn, C. J.; Mallarkey, G.; Sharpe, M. *Drugs* **2002**, 62, 1503-1538; (b) Zarrinmayeh, H.; Nunes, A.M.; Ornstein, P. L.; Zimmerman, D. M.; Arnold, M. B.; Schober, D. A.; Gackenhimer, S.L.; Bruns, R. F.; Hipskind, P. A.; Britton, T. C.; Cantrella, B. E.; Gehlert, D. R. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 2709-2719; (c) Li, Y.; Fung, M.K.; Xie, Z.; Lee, S.-T.; Hung, L.-S.; Shi, J. *Adv. Mater.* **2002**, 14, 1317-1321. (d) Huang, W.-K.; Cheng, C.-W.; Chang, S.-M.; Lee, Y.-P.; Diao, E. W.-G. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8992-8994.

17 Brusau, E. V.; Camí, G. E.; Narda, G. E.; Cuffini, S.; Ayala, A. P.; Ellena, J. J. *Pharm. Sci.* **2008**, 97, 542-552.

18 Kath, R.; Blumenstengel, K.; Fricke, H. J.; Höffken, K. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2001**, 127, 48-54.

19 (a) Denny, W. A.; Rewcastle, G. W.; Baguley, B. C. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 814-819; (b) López-Rodríguez, M. L.; Murcia, M.; Benhamú, B.; Viso, A.; Campillo, M.; Pardo, L. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4806-4815.

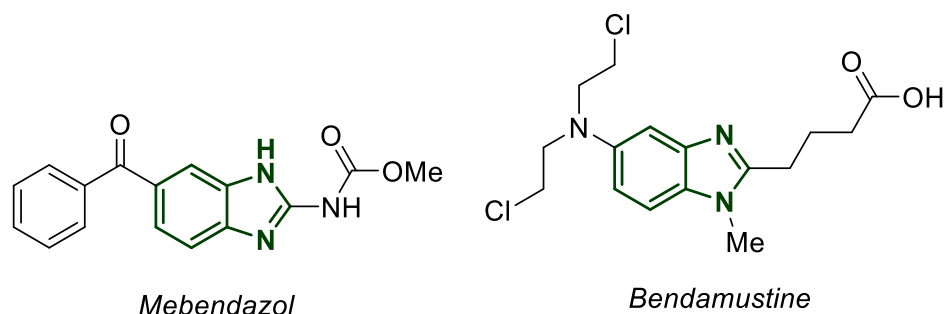


Figura 1: Os benzimidazóis de interesse farmacêutico.

Um grande número de metodologias descritas para obtenção dos benzimidazóis tem como características a reação de condensação de *o*-fenilenodiaminas com derivados de ácido carboxílico,²⁰ aldeídos²¹ e haletos de arila²² e como alternativa, a reação de *N*-arilação intermolecular catalisada por sais de paládio e cobre a partir de *o*-haloanilinas.²³

No entanto, muitos destes procedimentos têm limitações, tais como, longos tempos reacionais, fazem uso de solventes orgânicos voláteis, estão limitados aos compostos carbonílicos aromáticos e geram uma grande quantidade de subprodutos indesejáveis.²⁴ Portanto, a busca de alternativas sintéticas verdes continua a atrair o interesse dos químicos orgânicos sintéticos.²⁵

20 Dudd, L. M.; Venardou, E.; Garcia-Verdugo, E.; Licence, P.; Blake, A. J.; Wilson, C.; Poliakoff, M. *Green Chem.* **2003**, *5*, 187-192.

21 (a) Trivedi, R.; De, S. K.; Gibbs, R. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *245*, 8-11; (b) Oskooie, H. A.; Heravi, M. M.; Sadnia, A.; Behbahani, F. K.; Jannati, F. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 1357-1360; (c) Landge, S. M.; Török, B. *Catal. Lett.* **2008**, *122*, 338-343; (d) Salehi, P.; Dabiri, M.; Zolfigol, M. A.; Otokesh, S.; Baghbanzadeh, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2557-2560.

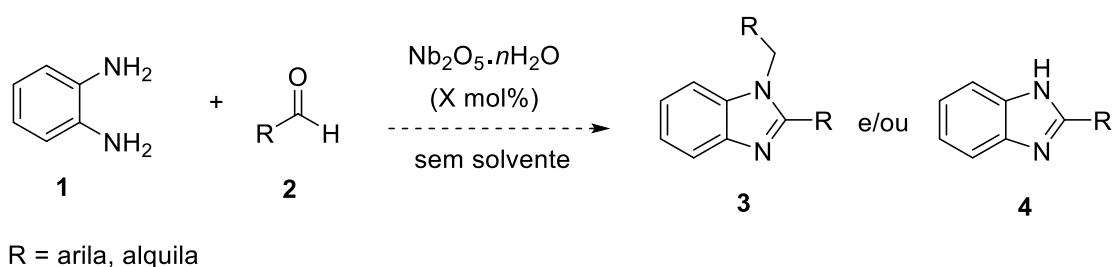
22 Perry, R. J.; Wilson, B. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7016-7021.

23 (a) Brain, C. T.; Brunton, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1893-1895; (b) Zheng, N.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4749-4751.

24 (a) Huang, W.; Scarborough, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2665-2668; (b) Kilburn, J. P.; Lau, J.; Jones, R. C. F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5419-5421; (c) Tumelty, D.; Cao, K.; Holmes, C. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 83-86; (d) Vourloumis, D.; Takahashi, M.; Simonsen, K. B.; Ayida, B. K.; Barluenga, S.; Winters, G. C.; Hermann, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2807-2811.

25 (a) Perumal, S.; Mariappan, S.; Selvaraj, S. *ARKIVOC* **2004**, 46-51. (b) Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; Radatz, C. S.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1495-1497. (c) Ravi, V.; Ramu, E.; Vijay, K.; Rao, A. S. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1254-1257. (d) Dabiri, M.; Salehi, P.; Baghbanzadeh, M.; Nikcheh, M. S. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 4272-4281. (e) Xiangming, H.; Huiqiang, M.; Yulu, W. *ARKIVOC* **2007**, xiii, 150-154. (f) Radatz, C. S.; Silva, R. B.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4132-4136.

Desta forma, devido à importância da aplicação dos derivados de benzimidazóis, aliada ao objetivo de desenvolver metodologias mais limpas quando comparadas às clássicas, este trabalho tem como objetivo avaliar o potencial catalítico do ácido nióbico ($\text{Nb}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) e sua reutilização na síntese de vários benzimidazóis substituídos por condensação de *o*-fenilenodiamina **1** com uma variedade de aldeídos aromáticos e alifáticos **2** em meio livre de solvente (Esquema 2).



Esquema 2

2 - Revisão Bibliográfica

2 - Revisão Bibliográfica

A seguir será apresentada, de forma resumida, uma revisão sobre temas pertinentes a esse trabalho. Serão abordados inicialmente, os princípios da química verde, destacando o uso de catálise e reações em meio livre de solvente. Algumas propriedades e aplicações de compostos de nióbio também serão descritas, assim como alguns exemplos de obtenção de derivados de benzimidazóis através do uso de catálise na síntese orgânica.

2.1 Química Verde

É amplamente estabelecida a crescente necessidade de criação de processos ambientalmente aceitáveis para as indústrias químicas.^{1,3} Esta tendência se tornou conhecida como 'Química Verde' ou 'Tecnologia Sustentável', e exigiu uma mudança de paradigma a partir de conceitos tradicionais de eficiência do processo, que se concentravam principalmente no valor econômico, não atribuía valor para a eliminação de resíduos ou a redução no uso de substâncias tóxicas e/ou perigosas.²⁶⁻²⁸ A química verde pode ser estabelecida da seguinte forma:

“A química verde utiliza de forma eficiente matérias-primas (de preferência renováveis), minimiza o desperdício e evita o uso de reagentes e solventes tóxicos e/ou perigosos na fabricação e aplicação de produtos químicos.”²⁷

O princípio orientador desta linha de pesquisa é o *design* de produtos e processos ambientalmente seguros. Este conceito está incorporado nos 12 Princípios da Química Verde listados a seguir:^{27,28,4}

1 Dunn, P. J. *Green Chemistry – Perspective* **2013**, DOI: 10.1039/c3gc41376d.

3 Sheldon, R. A. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1233-1246.

4 Sheldon, R. A.; Van Bekkum, H. *Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2002.

26 Farias, L. A.; Fávaro, D. I. T. *Quim. Nova* **2011**, 34, 1089.

27 Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, J. M.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, 26, 123.

28 Wardencki, W.; Curylo, J. Namieoerik, J. *Pol. J. Environ. Stud.* **2005**, 14, 389.

1. *Prevenção.* Evitar a produção do resíduo é melhor do que tratá-lo ou “limpá-lo” após sua geração.

2. *Economia de Átomos.* Deve-se procurar desenhar metodologias sintéticas que possam maximizar a incorporação de todos os materiais de partida no produto final.

3. *Síntese mais segura:* Sempre que praticável, a síntese de um produto químico deve utilizar e gerar substâncias que possuam pouca ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao ambiente.

4. *Desenho de Produtos Seguros.* Os produtos químicos devem ser desenhados de tal modo que realizem a função desejada e ao mesmo tempo não sejam tóxicos.

5. *Solventes e Auxiliares mais Seguros.* O uso de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação, secantes, etc.) precisa, sempre que possível, tornar-se desnecessário e, quando utilizadas, estas substâncias devem ser inócuas.

6. *Busca pela Eficiência de Energia.* A utilização de energia pelos processos químicos precisa ser reconhecida pelos seus impactos ambientais, econômicos e deve ser minimizada. Se possível, as reações químicas devem ser conduzidos à temperatura e pressão ambientes.

7. *Uso de Fontes Renováveis de Matéria-Prima.* Sempre que técnica- e economicamente viável, a utilização de matérias-primas renováveis deve ser escolhida em detrimento de fontes não renováveis.

8. *Evitar a Formação de Derivados.* A derivatização desnecessária (uso de grupos bloqueadores, proteção/desproteção, modificação temporária por processos físicos e químicos) deve ser minimizada ou, se possível, evitada, porque estas etapas requerem reagentes adicionais e podem gerar resíduos.

9. *Catálise*. Reagentes catalíticos (tão seletivos quanto possível) são melhores que reagentes estequiométricos.

10. *Desenho para a Degradação*. Os produtos químicos precisam ser desenhados de tal modo que, ao final de sua função, se fragmentem em produtos de degradação inócuos e não persistam no ambiente.

11. *Análise em Tempo Real para a Prevenção da Poluição*. Será necessário o desenvolvimento futuro de metodologias analíticas que viabilizem um monitoramento e controle dentro do processo, em tempo real, antes da formação de substâncias nocivas.

12. *Química Intrinsecamente Segura para a Prevenção de Acidentes*. As substâncias, bem como a maneira pela qual uma substância é utilizada em um processo químico, devem ser escolhidas a fim de minimizar o potencial para acidentes químicos, incluindo vazamentos, explosões e incêndios.

A magnitude do problema de geração de resíduos na fabricação de produtos químicos é facilmente perceptível a partir da análise do Fator E em diversos segmentos da indústria química.³

O Fator E é definido como a razão entre a quantidade real de resíduos produzidos no processo e o produto desejado. Esta medida considera os valores do rendimento químico, incluindo as quantidades de reagentes, solventes e auxiliares utilizados no processo. Este cálculo excluirá automaticamente água utilizada, mas não a água formada.^{1,3,27} O Fator E é uma medida do desperdício de um procedimento, e é expresso por:

$$\text{Fator E} = \frac{\text{massa de resíduos produzidos}}{\text{massa de produto desejado}}$$

¹ Dunn, P. J. *Green Chemistry – Perspective* **2013**, DOI: 10.1039/c3gc41376d.

³ Sheldon, R. A. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1233-1246.

²⁷ Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, J. M.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, 26, 123.

Este valor considera apenas as quantidades e não avalia os efeitos tóxicos ou outros riscos ambientais gerados no processo. Deste modo, não há influência sobre esta medição se um solvente tóxico for alterado por um ambientalmente amigável. Porém, valores menores para o Fator E podem ser encontrados se forem empregadas metodologias livres de solventes e também o uso de reagentes em quantidades catalíticas.²⁹

2.1.1 Reações sem solvente

Verifica-se em muitos casos, que reações orgânicas no estado sólido, ou em meio livre de solvente, ocorrem de modo mais eficiente e seletivo do que quando mediadas por um solvente, uma vez que as moléculas do reagente sólido estão dispostas regularmente.⁴ Além disso, as reações sem solvente incluem diversas vantagens como redução da poluição, baixo custo e simplicidade no processo e manipulação.² Esses fatores são especialmente importantes na indústria química.³⁰

Cabe destacar que nestas metodologias normalmente um dos reagentes é líquido e é por vezes presente em excesso. Este líquido frequentemente atua como solvente, obtendo-se uma reação em solução homogênea. Finalmente, muitas metodologias em meio livre de solvente, utilizam-se de compostos orgânicos voláteis no processo de extração e purificação do produto final, por isso, embora a reação seja em estado sólido é indispensável o uso de solventes, porém, a quantidade utilizada é drasticamente minimizada quando comparada a métodos convencionais, resultando em uma metodologia geralmente mais verde.³¹

2 Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*; Wiley/VCH: Weinheim, 2007.

4 Sheldon, R. A.; Van Bekkum, H. *Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2002.

29 Reichardt, C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*; Wiley/VCH: Weinheim, 2011.

30 Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025-1074.

31 Kerton, F. M.; *Alternative Solvents for Green Chemistry*; RSCPublishing: York, 2009, 23-39.

2.1.2 Catálise

Em 1895, Wilhelm Ostwald definiu catalisador como uma substância que altera a velocidade de uma reação química. Sua obra foi reconhecida com o Premio Nobel da Química em 1909.³² Esta definição tem-se mantido praticamente inalterada e, em 1976, a *International Union of Pure and Applied Chemistry* – IUPAC descreveu catálise como um fenômeno no qual uma quantidade relativamente pequena de uma substância estranha, chamada catalisador, aumenta a velocidade de uma reação química sem que ela própria seja consumida nessa reação.³³

Adaptações foram descritas ao longo dos anos para melhorar o entendimento da catálise em reações químicas. Atualmente, entende-se que o catalisador é caracterizado como uma espécie que transforma os reagentes em produtos, por meio de um ciclo contínuo e repetido em etapas elementares, através de uma sequência de intermediários reativos, até que na última etapa do ciclo, o catalisador se regenera retornando ao ciclo.³⁴ Esta substância tem a capacidade de alterar o caminho da reação, para um curso com energia inferior, e sua atuação pode ser representada graficamente como na Figura 2.³⁵

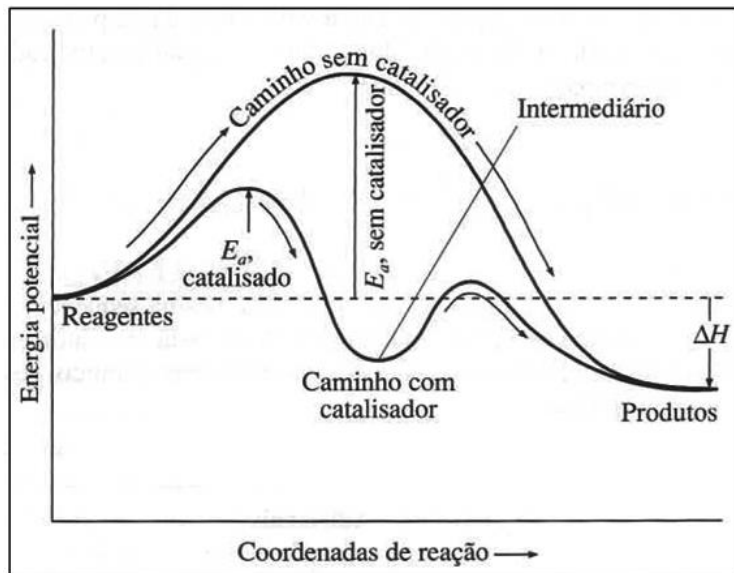


Figura 2: A diminuição da energia de ativação pelo catalisador.

³² Smith G.V., Notheisz F. *Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry*, Academic Pr: San Diego, 2000, 2-4.

³³ Burwell, R. *Pure Appl. Chem.* **1976**, 46, 71-90.

³⁴ Deutschmann, O.; Knözinger, H.; Kochloeff, K.; Turek, T. *Heterogeneous Catalysis and Solid Catalysts*; Wiley/VCH: Weinheim, 2009, 3-15.

³⁵ Russel, J. B.; *Química Geral*, vol 2, Makron Books: São Paulo, 1994, 58-60.

A atividade do catalisador pode ser quantificada pelos conceitos de *Turnover Number* (TON) ou *Turnover Frequency* (TOF).³⁶ A definição do TON é fundamentada pelo número absoluto de vezes que o catalisador retorna ao ciclo até que este se torne inativo, e expresso por:

$$TON = \frac{\text{número de mols do substrato (equiv.)}}{\text{número de mols do catalisador (equiv.)}}$$

Assim, não é caracterizado como catalítico o processo que utiliza um reagente para acelerar a reação química, em quantidades estequiométricas ou se o seu TON é inferior a um. A reação pode envolver de fato um catalisador, mas se um ou menos *turnovers* ocorrerem por sítio ativo, não é uma reação catalítica.³⁶

A *Turnover Frequency* (TOF) é simplesmente o número de vezes que o catalisador retorna ao ciclo por unidade de tempo, normalmente em segundos, e pode ser expressa por:

$$TOF = \frac{\text{número de mols do substrato (equiv.)}}{\text{número de mols do catalisador (equiv.)} \times \text{tempo (s)}}$$

Em geral, a classificação dos tipos de catalisadores é descrita por três classes: heterogênea, homogênea, e biológica, as quais podem ser representadas como na Figura 3.³²

³² Smith G.V., Notheisz F. *Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry*, Academic Pr: San Diego, 2000.

³⁶ Thomas, J. M.; Thomas J. W. *Principles and Practise of Heterogeneous Catalysis*; VCH: Cambridge, 1997, 27-29.

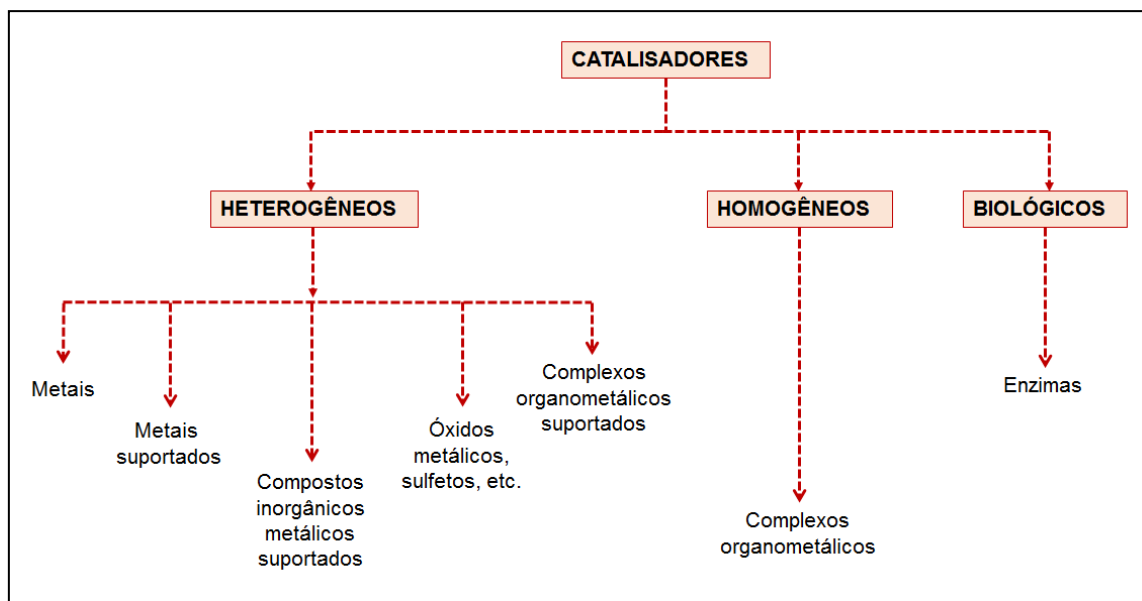


Figura 3: Classificação geral de catalisadores.

2.1.3 Catalisadores Heterogêneos

De acordo com estimativas, cerca de 85% dos processos químicos fazem uso de catalisadores. Do total de processos industriais catalíticos, 80% envolvem o uso de catalisadores sólidos, 17% utilizam catalisadores homogêneos e 3% de biocatalisadores.³⁷

Os resíduos gerados na produção de compostos orgânicos consistem principalmente de sais inorgânicos e esta é uma consequência direta do uso de reagentes inorgânicos estequiométricos em síntese orgânica. Em particular, as indústrias farmacêuticas e de química fina utilizam-se de tecnologias estequiométricas antiquadas, nas quais são utilizados metais (Na, Mg, Zn, Fe), hidretos metálicos (LiAlH_4 , NaBH_4), ácidos minerais (H_2SO_4 , HF, H_3PO_4) e ácidos de Lewis (AlCl_3 , ZnCl_2 , BF_3).^{2,34}

² Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*; Wiley/VCH: Weinheim, 2007.

³⁴ Deutschmann, O.; Knözinger, H.; Kochloeff, K.; Turek, T. *Heterogeneous Catalysis and Solid Catalysts*; Wiley/VCH: Weinheim, 2009.

³⁷ Jong, K. P.; *Synthesis of Solid Catalysts*; Wiley/VCH: Weinheim, 2009, 3-4.

A solução evidente para a minimização dos resíduos sólidos é a substituição das metodologias clássicas por novos processos que visam o uso de catalisadores sólidos recicláveis. Esta atitude proporciona uma redução drástica na produção de resíduos. Além disso, na maioria dos casos, estes não são tóxicos, e nem corrosivos e ainda são de fácil manipulação. Outra vantagem é a redução do custo final da produção, através do reciclo do catalisador, devido à facilidade do processo de separação do produto/catalisador.^{2,4}

Uma gama de catalisadores heterogêneos é utilizada industrialmente, mas apenas algumas espécies catalíticas utilizadas em processos industriais são simples, como por exemplo, óxidos binários (tais como Al_2O_3 , TiO_2). Na sua grande maioria são utilizados suportes sólidos de elevada área superficial.³⁸

2.2 Propriedades e aplicações de compostos de nióbio

O nome do elemento atômico Nióbio faz alusão à Níobe, filha do rei Tântalo, que, de acordo com a mitologia grega, foi transformada em um rochedo.³⁹ O átomo de nióbio (Nb) não tem ocorrência livre, geralmente é encontrado como um mineral, junto com outros elementos químicos, como tântalo (Ta), ferro (Fe) e manganês (Mn). Este elemento tem número atômico 41 e massa atômica relativa de 92,9064 e é um metal brilhante e prateado. Embora seja possível encontrar o Nb em todos os estados formais de oxidação, a partir de +5 até -1, o seu estado de oxidação mais estável é o +5.⁴⁰

2 Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*; Wiley/VCH: Weinheim, 2007.

4 Sheldon, R. A.; Van Bekkum, H. *Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2002.

38 Ozkan, U. S.; *Design of Heterogeneous Catalysts*; Wiley/VCH: Weinheim, 2009, 93-95.

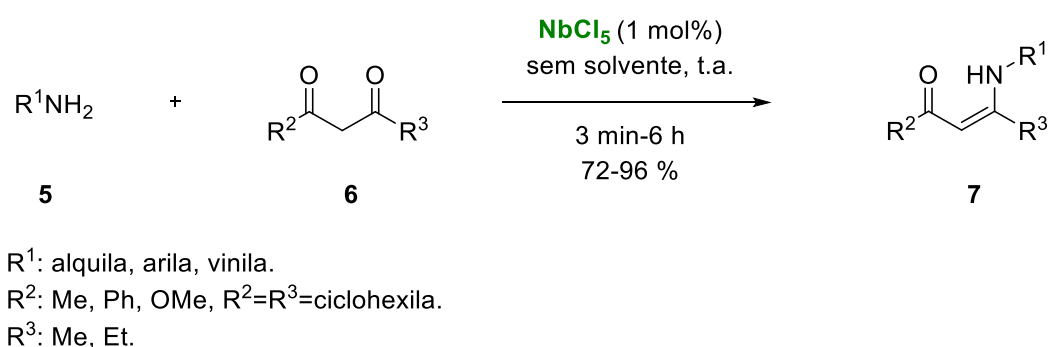
39 (a) Sousa, R. M. F.; Fernandes, L. E.; Guerra, W. *Quím. Nova Esc.* **2013**, 35, 68-69; (b) Brandão, J. S.; *Mitologia Grega*; Vozes: Petrópolis, 1986, 80-81.

40 Nowak, I.; Ziolek, M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3603-3624.

Como já mencionado na introdução, a abundância de nióbio na crosta terrestre é de 20 ppm, o que corresponde a aproximadamente 28000 toneladas, excedendo um pouco os recursos de elementos como o molibdênio (Mo), tungstênio (W), e cobalto (Co).^{12b} Devido a sua alta disponibilidade, resistência térmica e ductilidade, encontra-se atualmente um variado número de aplicações para este metal, pode-se citar e destacar sua importância na área da tecnologia, na preparação de ligas metálicas, materiais isolantes e supercondutores.⁴⁰

Os compostos de nióbio estão despertando interesse na síntese orgânica devido ao seu potencial catalítico.^{12a} Podem-se classificar estes compostos a partir do ponto de vista dos aspectos fenomenológicos de desempenho catalítico, os quais se relacionam com suas propriedades ácidas, propriedades redox e área superficial.^{12b} A seguir, serão abordados alguns exemplos da literatura de reações catalisadas por compostos de nióbio e que envolvem o grupo funcional carbonila.

Recentemente, Liu e col.⁴¹ descreveram a síntese de β -enaminonas e β -enaminoésteres **7** catalisada por pentacloreto de nióbio (NbCl_5) em condições livres de solvente. Este procedimento, descreve a reação entre compostos 1,3-dicarbonílicos **6** com aminas **5** em presença de quantidades catalíticas de NbCl_5 (Esquema 3).



Esquema 3

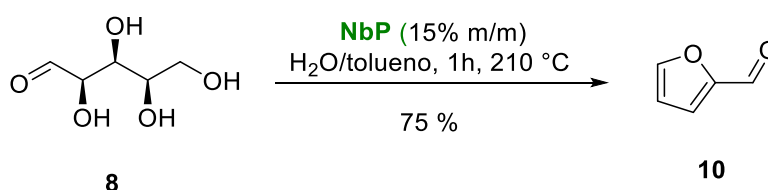
12 (a) Wachs, I. E.; Briand, L. E.; Jehng, J. M.; Burcham, L.; Gao, X. *Catal. Today* **2000**, 57, 323-330; (b) Tanabe, K.; Okazaki, S. *Appl. Catal. A: Gen.* **1995**, 133, 191-218.

40 Nowak, I.; Ziolk, M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3603-3624.

41 Liu, Y-H.; Wang, P.; Cheng, G-T. *Monatsh. Chem.* **2013**, 144, 191-196.

O catalisador se comportou de forma eficiente como um ácido de Lewis para formação dos 40 exemplos obtidos, sob condições brandas, em curtos tempos reacionais e altos rendimentos, destaca-se também a quimio- e regioseletividade observada nesta reação.

Pholjaroen e col.⁴² publicaram uma metodologia de desidratação da xilose **8** para a formação do furfuraldeído **10** em um sistema bifásico utilizando o fosfato de nióbio (NbP) como catalisador (Esquema 4).



Esquema 4

O catalisador NbP foi preparado com o tratamento do ácido nióbio ($\text{Nb}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) com ácido fosfórico, e seu excelente desempenho na reação pode ser explicado pelo sinergismo entre os sítios de ácidos de Lewis e os ácidos de Brønsted presentes no composto NbP, os quais favorecem as reações de isomerização e desidratação/ciclização, respectivamente (Figura 4).

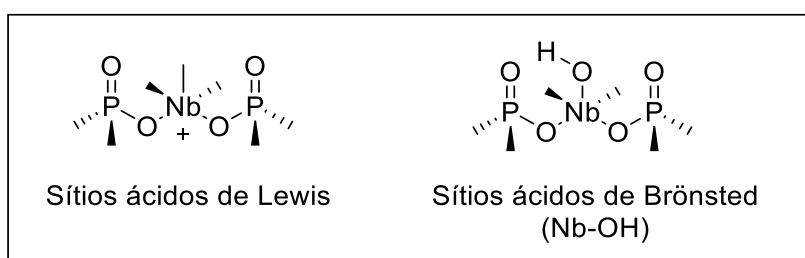
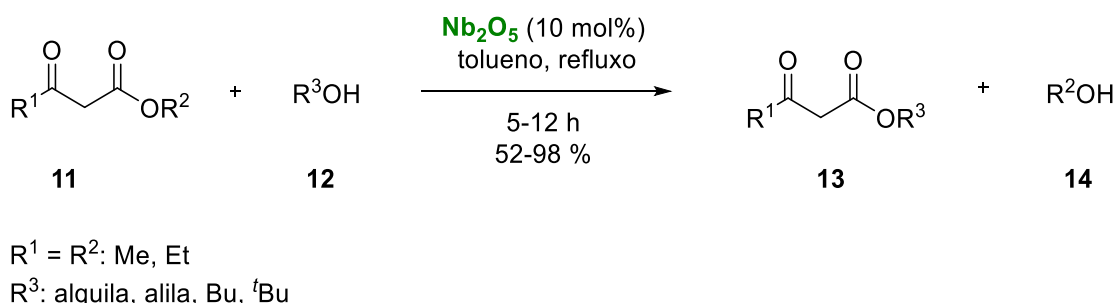


Figura 4: Representação dos sítios ácidos de Lewis e de Brønsted presentes no fosfato de nióbio (NbP)

⁴² Pholjaroen, B.; Lia, N.; Wanga, Z.; Wanga, A.; Zhanga, T. *J. Energy Chem.* **2013**, 22, 826–832.

Destaca-se o ótimo rendimento de conversão da xilose utilizando H₂O/tolueno como solvente, 15% m/m de NbP, em 1h de reação a 210 °C, obtendo o produto em 75 % de rendimento. Além disso, o fosfato de nióbio mostrou boa estabilidade e atividade ao ser reciclado em até 6 ciclos contínuos. Destaca-se que a cada ciclo, este era filtrado em uma membrana de 0,2 µm, lavado com água deionizada e seco a 120 °C por 12 horas.

Em 2005, Sairre e col.⁸ relataram o uso do óxido de nióbio como um catalisador eficiente para a transesterificação de β-cetoésteres **11** com vários tipos de álcoois **12** (Esquema 5).



Esquema 5

Neste procedimento foi avaliado o comportamento de diversos álcoois **12** (glicidol, álcool benzílico, etc.) frente a uma série de compostos dicarbonílicos **11**, obtendo os respectivos produtos **13** em rendimentos de moderados a bons. Foi utilizada, uma pequena quantidade de Nb₂O₅, o qual pode ser reutilizado em até 3 ciclos reacionais sem a perda da sua atividade. Neste mesmo trabalho, foi descrita a dupla transesterificação do dimetilcetona-1,3-dicarboxilato com o enantiômero puro (-)-mentol, gerando o produto **15** em 61% de rendimento em 8 horas de reação (Figura 5).

⁸ Sairre, M. I.; Bronze-Uhle, É. S.; Donate, P. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2705-2708.

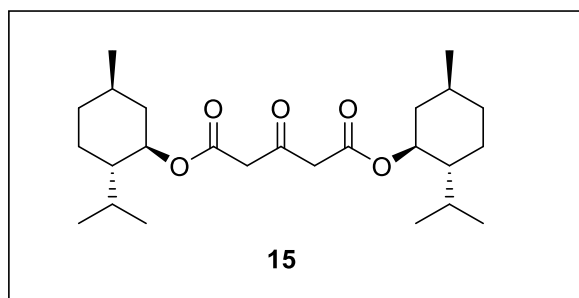


Figura 5: Fórmula estrutural do produto de dupla transesterificação **15**.

Barbosa e col.⁴³ descreveram a reação de esterificação em meio livre de solvente, através do uso de ácidos de Lewis suportados em fase sólida, comparando a eficiência dos mesmos em aquecimento convencional e em aquecimento por micro-ondas. Os resultados obtidos quando utilizado o Nb₂O₅ como suporte sólido estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Esterificação do ácido acético **16** com 2-metil-1-butanol **17**.

$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C} \\ \mid \\ \text{OH} \end{array} + \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \mid \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array} \xrightarrow{\text{Condições}} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C} \\ \mid \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array} $				
16	17		18	
Linha	Catalisador/ Suporte sólido (80% m/m)	Método	Tempo (min)	Rendimento (%)
1	ZnCl ₂ /Nb ₂ O ₅	A	1	87
2	ZnCl ₂ /Nb ₂ O ₅	B	60	84
3	FeSO ₄ /Nb ₂ O ₅	A	1	87
4	FeSO ₄ /Nb ₂ O ₅	B	60	82

Condições da reação: ácido **16** (2,80 mmol), álcool **17** (1,00 mmol), 0,254 g do catalisador em fase sólida. Método A (M.O., 70 °C). Método B (aquecimento convencional, 60 °C).

43 Barbosa, S.; Dabdoub, M. J.; Hurtado, G. R.; Klein, S. I.; Baroni, A. C. M.; Cunha, C. *Appl. Catal. A: Gen.* **2006**, 313, 146–150.

Os autores explicam os excelentes resultados obtidos na esterificação do ácido acético **16** com 2-metil-1-butanol **17**, para a obtenção do acetato de 3-metilbutila **18**, fundamentados no fato de ocorrer um aumento na acidez quando os metais (Fe e Zn) estão associados ao suporte sólido. Esta acidez elevada pode facilitar o ataque nucleofílico do 2-metil-1-butanol ao ácido orgânico, e dar sequência ao mecanismo clássico de esterificação de Fischer.

2.2.1 Propriedades do Ácido Nióbico

O pentóxido de nióbio hidratado ($\text{Nb}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) é normalmente chamado de ácido nióbico, em razão de apresentar fortes propriedades superficiais ácidas devido a sua hidratação, sendo portanto utilizado como catalisador sólido ácido.⁴⁴ Esta característica é peculiar, pois, óxidos metálicos geralmente têm suas propriedades ácidas perdidas ou minimizadas através da absorção de água. Geralmente esta acidez elevada desaparece quando o composto é aquecido a temperaturas superiores a 800 K.⁴⁰

Destaca-se também o sinergismo do $\text{Nb}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ de agir como ácido de Lewis e como ácido de Brønsted, pois este possui em sua estrutura sítios ativos de Lewis (os quais aumentam com o aumento de temperatura de pré-tratamento, até 773 K) e sítios de ácido de Brønsted (que são mais abundantes em 373 K e diminuem a temperaturas mais elevadas).^{40,45}

40 Nowak, I.; Ziolk, M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3603-3624.

44 Ushikubo, T.; Koike, Y.; Wada, K.; Xie, L.; Wang, D.; Guo, X. *Catal. Today* **1996**, 28, 59-69.

45 Tanabe, K. *Mater. Chem. Phys.* **1981**, 17, 211-225.

Na literatura é descrita sua estrutura como um isopoliácido composto por unidades de NbO_6 , NbO_7 e NbO_8 ,^{44,46} ou ainda pela de fórmula molecular mínima de $\text{H}_8\text{Nb}_6\text{O}_{19}$, representada pela presença de 8 átomos de hidrogênio acima de 8 faces triangulares de um octaedro formado por 6 átomos de nióbio (Figura 6). Alguns estudos indicam que os átomos de hidrogênio não estão presentes sob a forma de moléculas de água, mas sob a forma de grupos hidroxilas ligados aos átomos de nióbio.⁴⁷

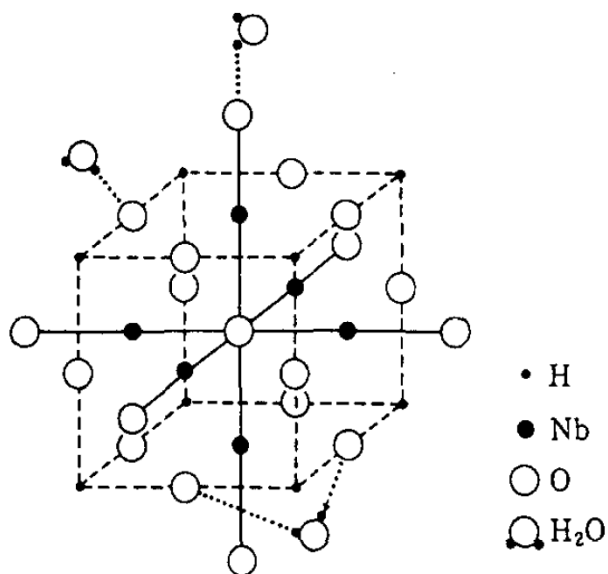


Figura 6: Isopoliácido de nióbio de composição $\text{H}_8\text{Nb}_6\text{O}_{19}$.

Como esta acidez é estável a uma variada faixa de temperatura, e mesmo na presença de água, este material torna-se atraente para uso industrial como um catalisador heterogêneo. Em particular, o ácido nióbico contendo grandes quantidades de água exibe elevados desempenhos catalíticos em reações catalisadas por ácido, em que as moléculas de água sejam eliminadas ou participem durante o processo de síntese.⁴⁸

⁴⁴ Ushikubo, T.; Koike, Y.; Wada, K.; Xie, L.; Wang, D.; Guo, X. *Catal. Today* **1996**, 28, 59-69, 21-22.

⁴⁶ Fierro, J. L. G.; *Metal Oxides – Chemistry and Application*; Taylor & Francis Group: New York, 2006;

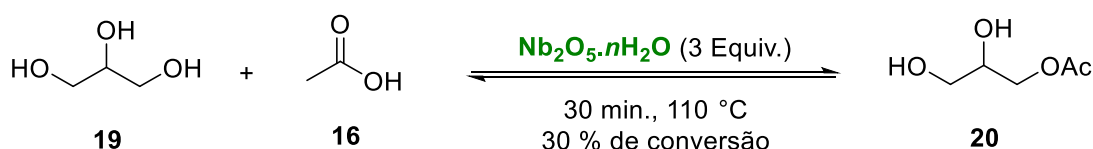
⁴⁷ Chernyshkova, F. A. *Russ. Chem. Rev.* **1993**, 62, 743-749.

⁴⁸ Nakajima, K.; Fukui, T.; Kato, H.; Kitano, M. Kondo, J. N.; Hayashi, S.; Hara, M. *Chem. Mater.* **2010**, 22, 3332–3339.

2.2.2 Aplicação do Ácido Nióbico em Síntese Orgânica

Os catalisadores sólidos ácidos estão sendo amplamente investigados como uma alternativa ecológica aos ácidos líquidos em diversas áreas, como a petroquímica e na síntese de produtos de interesse biológico.⁴⁹ A seguir serão abordados alguns exemplos do emprego do ácido nióbico em diferentes reações químicas.

Em 2008, Gonçalves e col.⁵⁰ publicaram uma metodologia de acetilação do glicerol **19** com ácido acético **16**, assistida por diferentes ácidos sólidos. Resultados interessantes foram encontrados quando testado o ácido nióbico, após sua ativação a 300 °C por 2 horas (Esquema 6).



Esquema 6

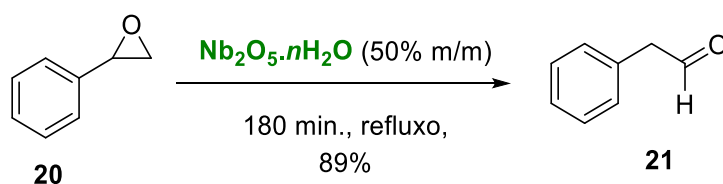
O estudo da utilização do ácido nióbico favoreceu a conversão do glicerol em 30% após o tempo reacional de 30 min, de maneira seletiva, com formação do produto monoacetilado em 83% de seletividade, a monoacetina **20**. Dentro deste tempo reacional os outros produtos acetilados, diacetina e triacetina, não foram detectados. Apenas foi observada a formação de um subproduto em 17%, o α -hidroxiacetona (acetol), resultado da desidratação do glicerol **19**.

Hanaoka e col.⁵¹ descreveram o ácido nióbico, como eficiente catalisador para a abertura nucleofílica do anel epóxido do feniloxirana **20** (Esquema 7).

⁴⁹ Lebarbiera, V.; Houallaa, M.; Onfroyb, T. *Catal. Today* **2012**, 192, 123–129.

⁵⁰ Gonçalves, V. L. C.; Pinto, B. P.; Silva, J. C.; Mota, C. J. A. *Catal. Today* **2008**, 133–135, 673–677.

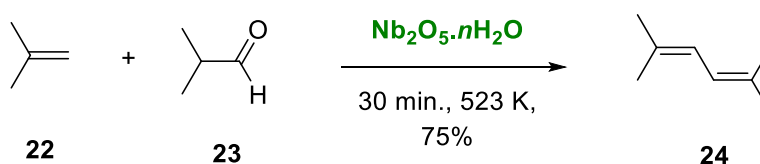
⁵¹ Hanaoka, T-K.; Takeuchi, K.; Matsuzaki, T.; Sugi, Y. *Catal. Today* **1990**, 8, 123-132.



Esquema 7

A isomerização da feniloxirana **20** para o fenilacetaldeído **21** foi promovida ao usar o ácido nióbbico, após este passar por uma calcinação de 300 °C por 6 horas. A conversão atingiu cerca de 40% em 20 minutos e de 89% em 180 minutos.

Em 1993 foi descrito por Yamaguchi e col.⁵² a condensação em fase de vapor do isobutiraldeído **23** com isobuteno **22** para a obtenção do octadieno **24**, utilizando o ácido nióbbico a 523 K por 30 minutos. A reação foi realizada usando um sistema de fluxo de gás convencional sob uma taxa de fluxo de olefina e do aldeído de 2150 e 230 mL (STP)/h, respectivamente, e a quantidade de catalisador utilizada foi de 0,5 g (Esquema 8).



Esquema 8

O $\text{Nb}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ se mostrou eficiente e seletivo para esta reação do tipo-Prins, proporcionando a formação de um produto majoritário, o 2,5-dimetilexa-2,4-dieno **24** com cerca de 85% de seletividade comparado com seus isômeros de posição (dupla ligação), com o álcool isobutílico e o ácido isobutírico formados durante o processo.

⁵² Yamaguchi, T.; Nishimichi, C. *Catal. Today* **1993**, 16, 555-562.

Moraes e colaboradores⁵³ publicaram um interessante estudo sobre o efeito da temperatura de pré-tratamento (423 K e 573 K) sobre a atividade catalítica de ácido nióbico em reações de benzilação de tolueno e do anisol, com álcool benzílico (Tabela 2).

Tabela 2: Benzilação do tolueno e anisol **25** catalisada pelo ácido nióbico.

R: Me, OMe						
Linha	R	Temp.de pré-tratamento (K)	Conversão (%)	Proporção dos produtos (%)		
				27	28	Outros
1	Me	423	11	4	65	31
2		573	20	11	70	19
3	OMe	423	61	38	2	11
4		573	79	63	32	6,0

Condições reacionais: [anisol ou tolueno]/[álcool benzílico] = 10/1; cat. = 2,0g, em fase líquida, à temperatura de refluxo da mistura.

Como já descrito, o número de sítios ácidos de Brönsted diminui com o aumento da temperatura de pré-tratamento devido às transformações de sítios protônicos em sítios de Lewis, com a eliminação de água. Como consequência, pode-se observar a diminuição da proporcionalidade de formação do éster benzílico, que é facilitada por sítios de Brönsted, de modo que a formação de produto benzilado é aumentada. Um teste adicional foi realizado e verificou-se que uma perda significativa na área superficial ocorre após o pré-tratamento a 773 K não favorecendo a reação.

⁵³ Moraes, M.; Pinto, W. S. F.; Gonzalez, W. A.; Carmo, L. M. P. M.; Pastura, N. M. R.; Lachter, E. R. *Appl. Catal. A: Gen.* **1996**, 138, L7-L12.

2.3 Benzimidazóis

O interesse sobre o núcleo benzimidazólico foi estabelecido no ano de 1950, com a síntese do composto α -ribazol, estrutura integrante da vitamina B12, que apresentou um potencial quimioterápico.⁵⁴ Destaca-se ainda, que em 1961, foi desenvolvido o fármaco tiabendazol, com grande potencial anti-helmíntico, o que estimulou a pesquisa tanto no campo da atividade biológica quanto na síntese de derivados de benzimidazóis (Figura 7).⁵⁵

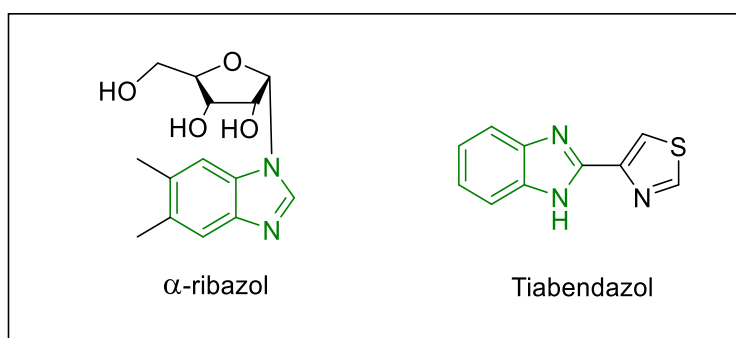
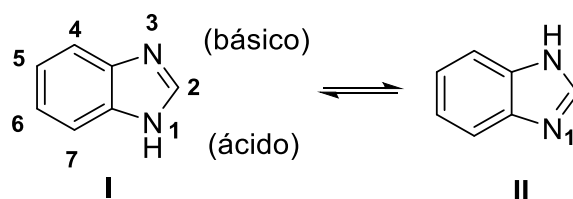


Figura 7: Estruturas dos primeiros benzimidazóis com atividades biológicas descritas.

Embora o benzimidazol seja descrito por um átomo de hidrogênio no N1, representado em I, na realidade existe uma troca rápida deste átomo de hidrogênio entre os átomos de nitrogênio (-NH- e =N-). Assim, o benzimidazol é melhor representado na forma de dois tautômeros, I e II (Esquema 9).



Esquema 9

⁵⁴ Townsend, L. B.; Revankar, G. R. *Chem. Rev.* **1970**, 70, 389-438.

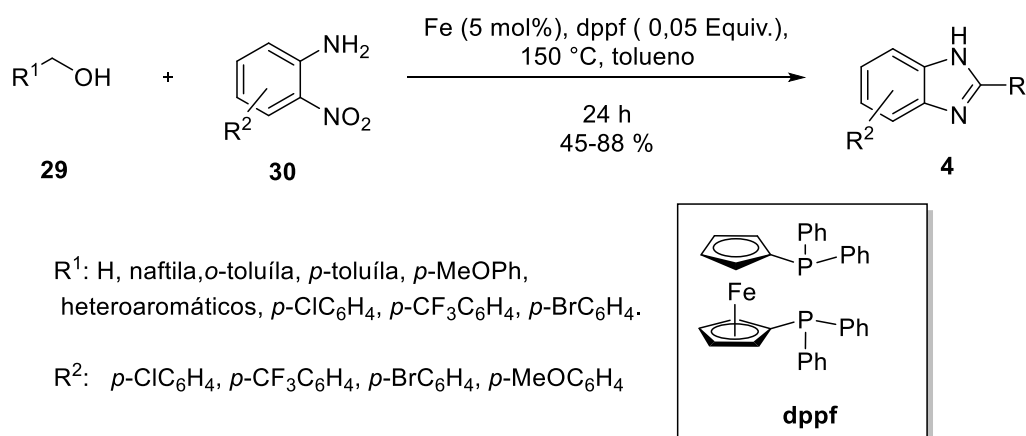
⁵⁵ Townsend, L. B.; Wise, D. S. *Parasitol. Today* **1990**, 6, 107-112.

O tautomerismo ocorre por meio de um processo intermolecular que envolve duas ou mais moléculas de benzimidazóis ou através de interações com um solvente prótico, tal como a água. Este estado de ressonância torna as posições 5 e 6 quimicamente equivalentes.^{55,56}

2.3.1 Uso de Catálise para Obtenção de Benzimidazóis substituídos

A seguir serão discutidos alguns trabalhos publicados no último ano que apresentaram novas metodologias para a síntese de benzimidazóis 2-substituídos e 1,2-disubstituídos através do uso de catalisadores.

Li e col.⁵⁷ relataram a síntese de vários benzimidazóis 2-substituídos **4**, através da heterociclicização entre 2-nitroanilinas **30** e álcoois benzílicos **29** em uma reação de transferência de hidrogênio catalisada por ferro em presença de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) (Esquema 10).



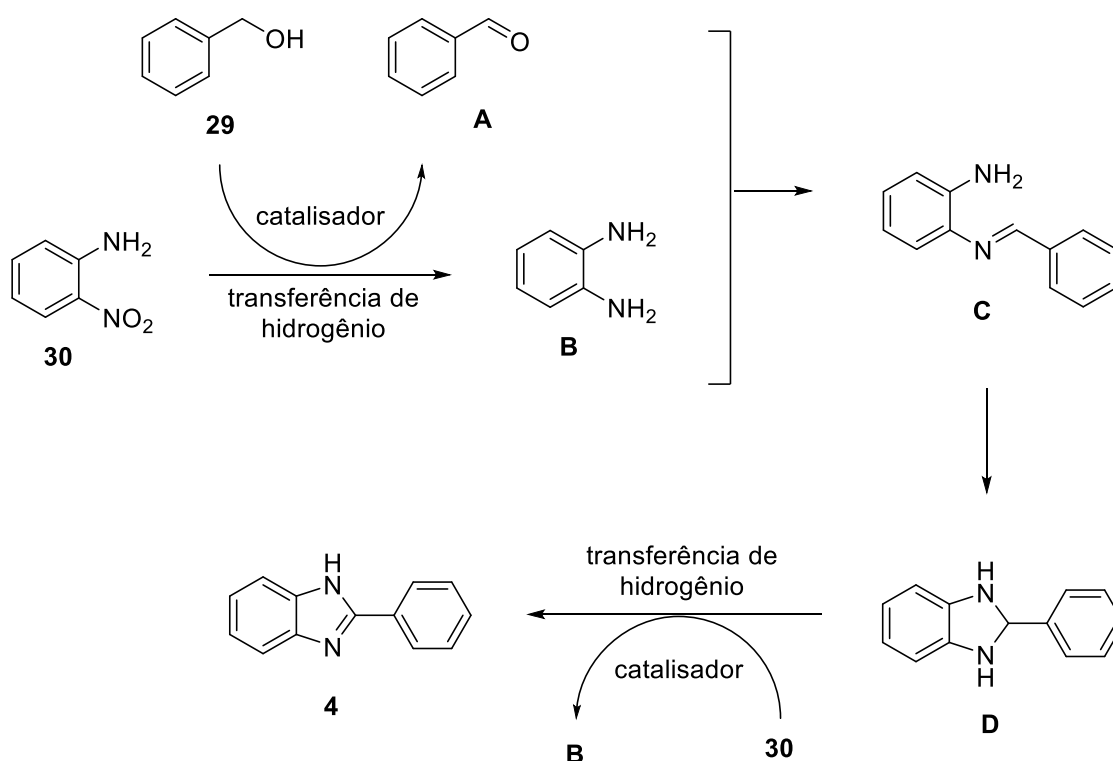
Esquema 10

Com esta metodologia, pode-se obter os produtos **4** em rendimentos de moderados a bons, em um longo tempo reacional. Os autores propuseram o caminho reacional através de uma reação cascata, iniciada com a oxidação do álcool **29**, seguido da redução grupo nitro **30**, havendo a formação de uma imina **C** pela reação de condensação do aldeído **A** e da amina **B**, e por fim uma desidrogenação (Esquema 11).

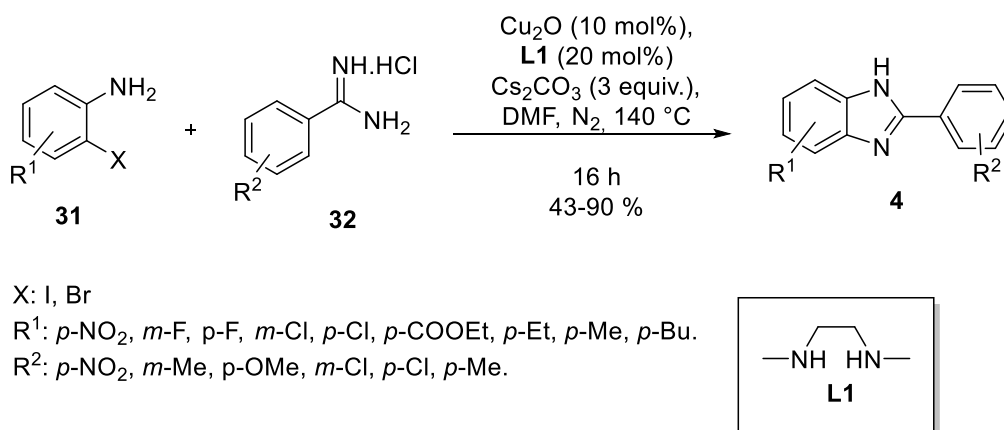
⁵⁵ Townsend, L. B.; Wise, D. S. *Parasitol. Today* **1990**, 6, 107-112.

⁵⁶ Eicher, T.; Hauptmann, S.; *The Chemistry of Heterocycles*; Wiley/VCH: Weinheim, 2003, 174-175.

⁵⁷ Li, G.; Wang, J.; Yuan, B.; Zhang, D.; Lin, Z.; Li, P.; Huang, H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6934–6936.



Neste mesmo ano, Qu e col.⁵⁸ publicaram um método eficiente para a síntese dos derivados de benzimidazóis 2-substituídos utilizando Cu_2O como catalisador na reação entre hidrocloreto de amidina **32** e *o*-haloanilinas **31** (Esquema 12).

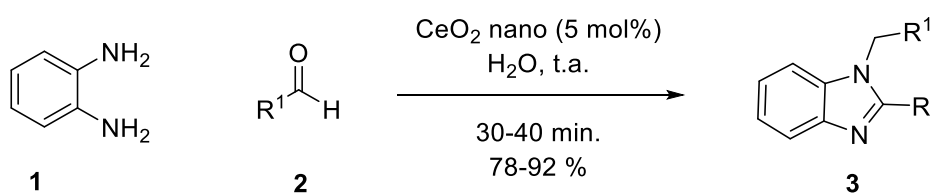


Esquema 12

⁵⁸ Qu, Y.; Pan, L.; Wu, Z.; Zhou, X. *Tetrahedron* **2013**, 69, 1717-1719.

Nesta reação do tipo cascata ocorreu uma transaminação intramolecular auxiliada por um ligante bidentado **L1**, levando aos produtos **4** em elevados rendimentos de até 90%.

Shelkar e col.⁵⁹ realizaram a síntese de uma série de benzimidazóis 1,2-dissubstituídos **3** através da combinação da o-fenilenodiamina **1** com diferentes aldeídos **2**, na presença de óxido de cério nanoparticulado (CeO₂ nano), que se mostrou um eficiente catalisador heterogêneo (Esquema 13).



R¹: arila, alquila, alquenila, heteroarila.

Esquema 13

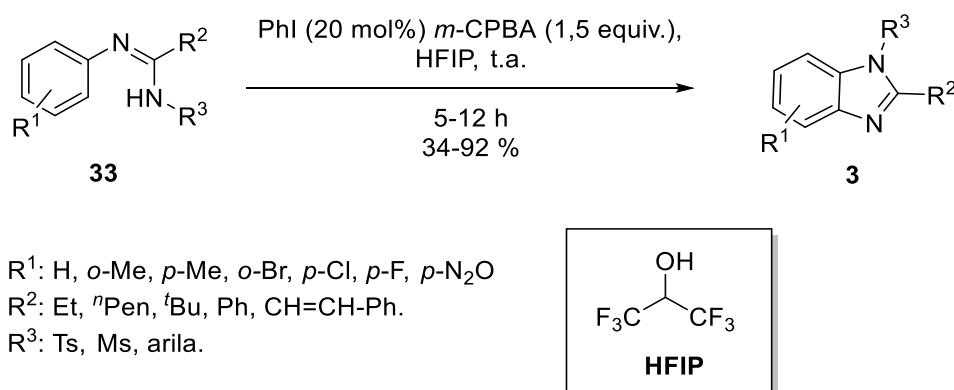
Todos os produtos foram obtidos em rendimentos de bons a excelentes, com a variada gama de aldeídos testados, como o furfuraldeído, pirrol-2-aldeído, piridina-3-aldeído, assim como os aldeídos arílicos com grupos retiradores e doadores de elétrons ligados ao anel aromático.

Neste mesmo trabalho foi estudado o reuso do catalisador, o qual se mostrou efetivo por até três ciclos adicionais, levando ao produto **3** em 92, 90, 86 e 81% de rendimento nos ciclos consecutivos. Destaca-se que a cada ciclo, era adicionado acetato de etila ao frasco reacional, este passava por um processo de centrifugação, para separar o catalisador do produto/solvente, e o CeO₂ nano era lavado com acetona e seco a 150 °C por 12 horas.

Alla e col.⁶⁰ descreveram o uso de iodobenzeno catalítico na reação de aminação C-H de amidinas N-substituídas **33** usando o ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) para a formação de benzimidazóis 1,2-dissubstituídos **3** (Esquema 14).

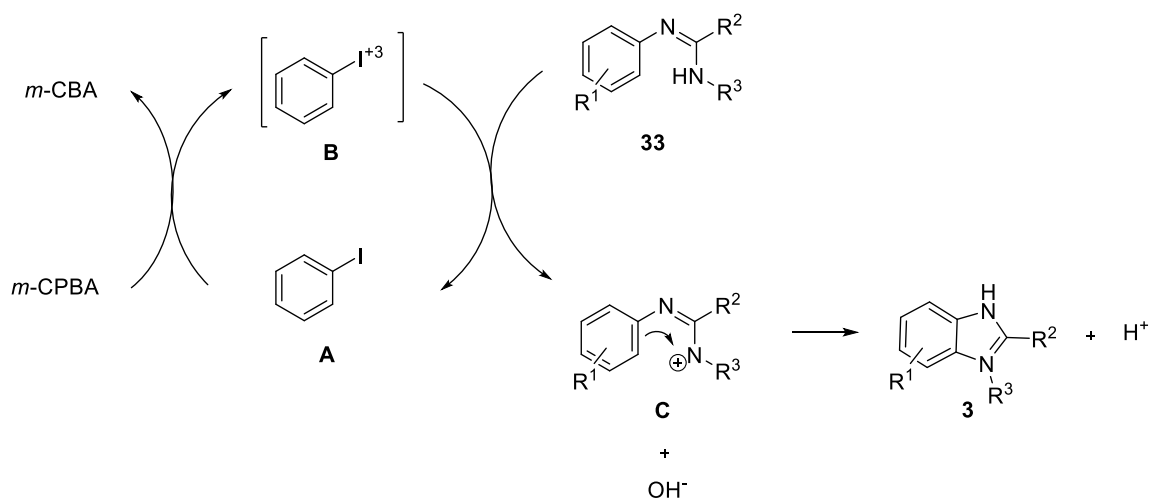
⁵⁹ Shelkar, R.; Sarode, S.; Nagarkar, J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6986–6990.

⁶⁰ Alla, S. K.; Kumar, R. K.; Sadhu, P.; Punniyamurthy, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1334-1337.



Esquema 14

Um mecanismo plausível para a formação do produto está representado no Esquema 15. Inicialmente ocorre a oxidação do iodobenzeno **A** pelo *m*-CPBA para gerar a espécie ativa de iodo hipervalente (III) **B** que pode reagir com um íon nitrênio **C**, seguido da ciclização para o produto.



Esquema 15

Este novo protocolo para a síntese de benzimidazóis 1,2-dissubstituídos, se mostrou simples, geral e eficiente realizado à temperatura ambiente.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

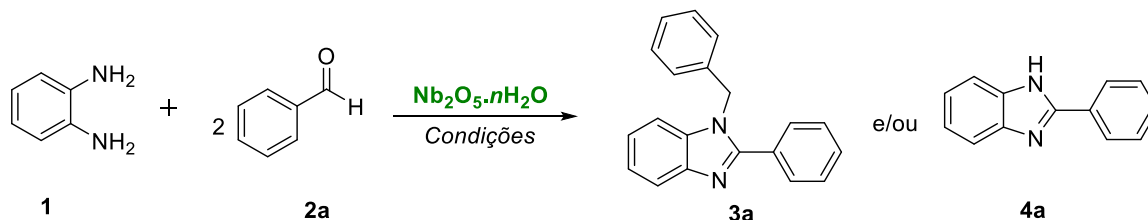
3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

A seguir serão apresentados e discutidos de forma sistemática, os resultados obtidos nesse trabalho. Primeiramente serão abordados os resultados dos testes de otimização reacional, seguidos do estudo da reutilização do ácido nióbico em outros ciclos reacionais.

Resultados relacionados ao escopo reacional também serão apresentados e discutidos, assim como a proposta mecanística para esta reação. Por fim, serão abordados os dados espectrais de alguns dos compostos obtidos neste trabalho.

3.1 Otimização das Condições Reacionais

Para a realização deste trabalho, as primeiras reações tiveram o objetivo de determinar as melhores condições reacionais para a obtenção dos derivados de benzimidazóis. Primeiramente, para este estudo, foram escolhidos como materiais de partida para a reação de condensação a *o*-fenilenodiamina **1** e o benzaldeído **2a** (Esquema 16).



Esquema 16

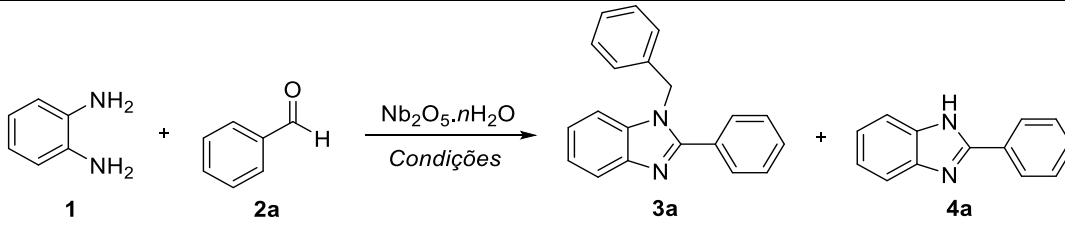
Ao reagir, em frasco aberto, a *o*-fenilenodiamina **1** (1,0 mmol) com o benzaldeído **2a** (1,0 mmol) utilizando 10 mol% de ácido nióbico, em condições livres de solvente, durante 30 minutos a 60 °C, obteve-se uma mistura do benzimidazol 1,2-dissubstituído **3a** e do benzimidazol 2-substituído **4a** em 68% e 32% de rendimento isolado, respectivamente (Tabela 3, linha 1).

Quando as reações foram realizadas utilizando-se 2,0 e 2,2 mmol de benzaldeído **2a**, o rendimento dos compostos **3a** e **4a** aumentou para 69% e 74%, respectivamente (Tabela 3, linhas 2 e 3). Foram observados rendimentos isolados comparáveis para os produtos **3a** e **4a** após 4 minutos de reação

utilizando aquecimento focalizado através do uso de um reator de micro-ondas (Tabela 3, linha 4).

Quando a reação foi realizada utilizando uma mistura de EtOH/H₂O como solvente a 60 °C, observou-se um decréscimo na seletividade para o composto **3a**.⁶¹ Um ótimo resultado foi encontrado quando a reação foi realizada à temperatura ambiente (t.a., 25 °C) usando 2,2 mmol do aldeído **2a**, obtendo o produto correspondente **3a** em rendimento isolado de 78% e 22% para o benzimidazol 2-substituído **4a** (Tabela 3, linha 6). Quando uma maior quantidade de benzaldeído **2a** foi utilizada, nenhum aumento na seletividade foi observado (Tabela 3, linha 7).

Tabela 3: Otimização das condições reacionais.^a

					
Linha	2a (mmol)	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento (%) ^b	
				3a	4a
1	1	60	30	68	32
2	2	60	30	69	31
3	2,2	60	30	74	26
4 ^c	2,2	60	4	75	25
5 ^d	2,2	60	50	60	38
6	2,2	t.a.	40	78	22
7	2,5	t.a.	40	79	21
8	2	t.a.	40	72	28
9 ^e	2,2	t.a.	40	60	32

^a Condições reacionais: *o*-fenilenodiamina **1** (1 mmol), Nb₂O₅·*n*H₂O (10 mol%) e benzaldeído **2a**. ^b Rendimentos dos produtos isolados por coluna cromatográfica. ^c Reação sob aquecimento com micro-ondas. ^d Reação utilizando EtOH/H₂O como solvente. ^e Reação utilizando 5 mol% de ácido nióbico.

O estudo da reação à temperatura ambiente utilizando 2,0 mmol de benzaldeído **2a** levou aos produtos em menor seletividade (Tabela 3, linha 8). Em um teste utilizando uma quantidade menor de ácido nióbico, 5 mol% (Tabela 3, linha 9), obteve-se os produtos em rendimentos inferiores, e ao utilizar 15 mol% do catalisador observou-se a dificuldade de homogeneização do sistema, o qual resultou no consumo incompleto dos materiais de partida em 1 h de reação.

A melhor condição reacional para a formação de benzimidazóis substituídos ficou definida como sendo o uso de 10 mol% de ácido nióbico, 1 mmol de *o*-fenilenodiamina **1** e excesso de benzaldeído **2a** (2,2 mmol), em um processo à temperatura ambiente em frasco aberto, durante 40 minutos (Tabela 3, linha 6).

3.2 Reuso do Ácido Nióbico

Com o objetivo de verificar a reciclabilidade do catalisador heterogêneo, ácido nióbico, foi realizado o estudo utilizando a melhor condição reacional. Após o término da reação, foi adicionado na mistura reacional 5 mL de acetato de etila para a extração dos produtos **3a** e **4a**. A reação foi agitada por aproximadamente 1 minuto, e o tubo reacional foi levado a uma centrifuga por 5 minutos, para a separação das fases. Em seguida, a fase orgânica superior foi removida com ajuda de uma pipeta de Pasteur e transferida para um balão (este processo foi repetido por 3 vezes). O solvente residual presente no catalisador foi removido em bomba de vácuo.

Repetiu-se o procedimento experimental adicionando-se a *o*-fenilenodiamina **1** e o benzaldeído **2a** como esquematizado na Figura 8. Para verificar se não havia perda significativa de massa do catalisador, foi realizada uma série de pesagens, com o objetivo de avaliar a diferença de massa do catalisador após a secagem em bomba a vácuo, e comparar com a massa medida no primeiro ciclo experimental.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

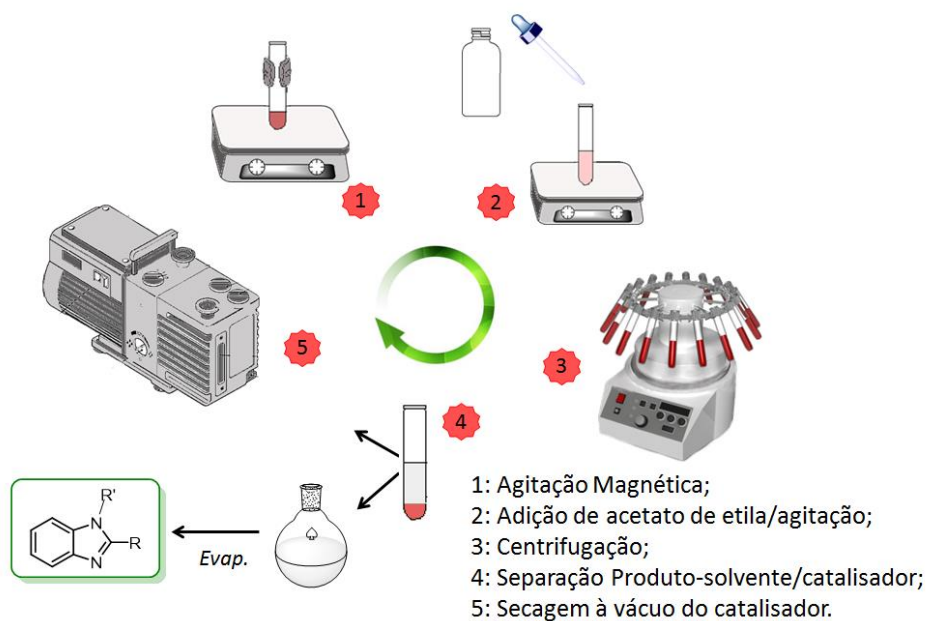


Figura 8: Esquematização do procedimento para o reuso do catalisador.

O catalisador ácido sólido foi diretamente reusado, mantendo seu bom nível de eficiência mesmo após vários ciclos apresentando apenas um decréscimo na seletividade da reação (Figura 9).

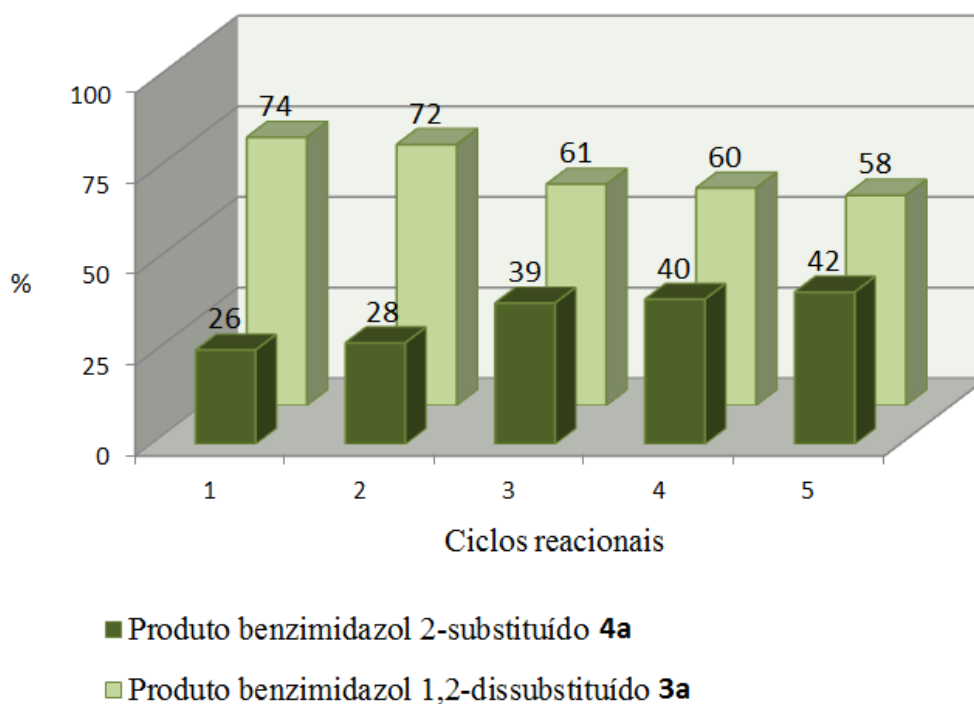


Figura 9: Reuso do ácido nióbbico na síntese de 3a e 4a.

3.3 Estudo da versatilidade do método

Para avaliar a versatilidade do método, foi avaliada a condensação de uma variedade de aldeídos alifáticos e aromáticos **2** com a *o*-fenilenodiamina **1** (Tabela 4). Em uma análise mais detalhada dos resultados, observou-se que as condições reacionais são tolerantes a diversos grupos funcionais, incluindo aldeídos aromáticos substituídos por grupos neutros, doadores e retiradores de elétrons **2a-d** (Tabela 4, linhas 1 a 4).

Apesar de, em alguns casos, haver um leve decréscimo na seletividade da reação, os produtos **3** e **4** foram obtidos em rendimentos de moderados a bons em todas as reações, quantificados por cromatografia em coluna. Por exemplo, após 15 minutos de reação entre o *m*-tolualdeído **2b** e a *o*-fenilenodiamina **1** os produtos **3b** e **4b** foram obtidos em um rendimento global de 83% em uma proporção de 56:27, respectivamente (Tabela 4, linha 2).

Quando foi utilizado o *p*-anisaldeído **2c**, os benzimidazóis correspondentes **3c** e **4c**, foram obtidos em 75% de rendimento (proporção de 44:31) após 4h de reação (Tabela 4, linha 3). Um leve aquecimento de 50 °C foi necessário para favorecer a reação entre a *o*-fenilenodiamina **1** e o *p*-clorobenzaldeído **2d**, uma vez que a reação é em meio livre de solvente, e os materiais de partida são sólidos à temperatura ambiente. Assim, após 15 minutos de reação em um banho-maria pré-aquecido, a mistura de **3d** e **4d** foi obtida em 67% de rendimento global em uma proporção de 31:35, respectivamente (Tabela 4, linha 4).

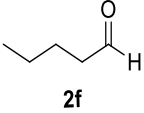
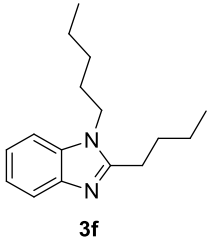
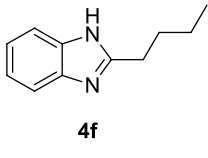
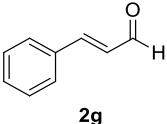
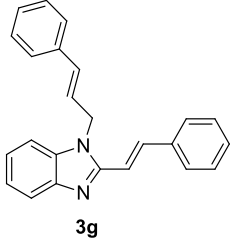
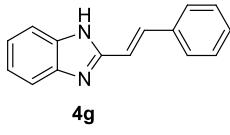
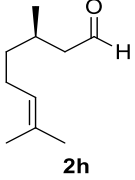
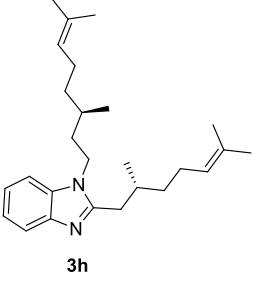
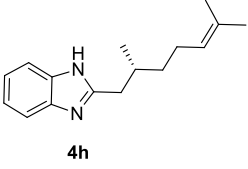
Do mesmo modo, foi realizado o teste utilizando-se um aldeído heteroaromático, o furfuraldeído **2e**, que apresentou seletividade para o benzimidazol 1,2-disubstituído **3e**, havendo a formação desse produto em 95% de rendimento isolado (Tabela 4, linha 5).

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 4: Síntese de derivados de benzimidazóis utilizando ácido nióbbico como catalisador reciclável.^a

Linha	Aldeídos 2	Produtos 3 e 4	Tempo (min)	Rend. (%) ^c 3/4
1		 	40	78/22
2		 	15	56/27
3		 	240	44/31
4 ^b		 	15	31/35
5		 	30	95/0

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

6	 2f	 3f	 4f	50	68/0
7	 2g	 3g	 4g	30	29/45
8	 2h	 3h	 4h	120	16/45

^a Condição reacional: *o*-fenilenodiamina **1** (1 mmol), aldeído **2** (2,2 mmol) e ácido nióbio (10 mol%), à temperatura ambiente e frasco aberto.

^b A reação foi conduzida a 50 °C.

^c Valores de rendimentos são referentes aos produtos isolados.

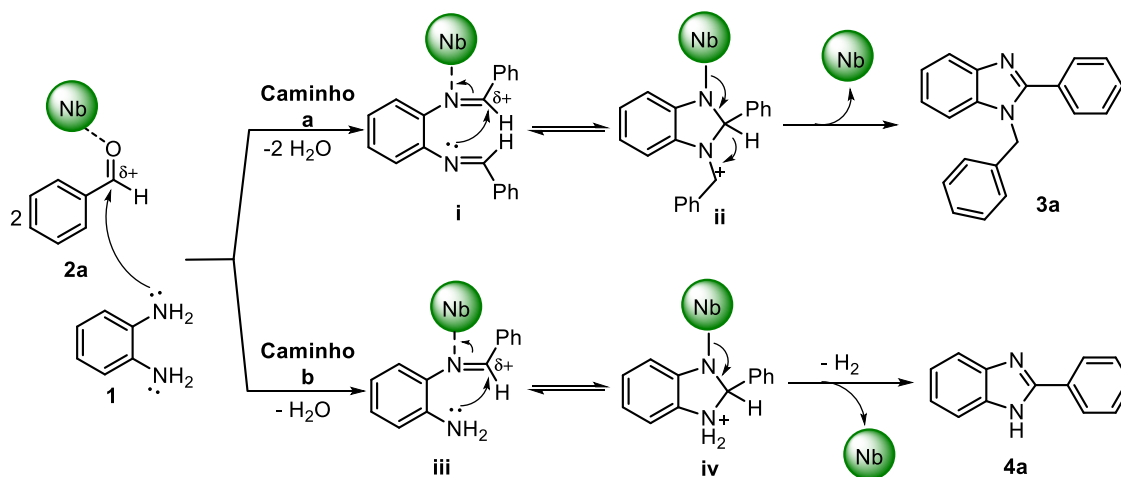
Este procedimento também se mostrou adequado ao uso de aldeídos alifáticos (Tabela 4, linhas 6-8). O composto valeraldeído **2f**, por exemplo, foi empregado com eficiência nesta metodologia, levando ao benzimidazol 1,2-dissubstituído **3f** em 68% de rendimento após 50 minutos de reação (Tabela 4, linha 6).

Quando foram utilizados aldeídos com cadeias carbônicas mais complexas, um resultado interessante pode ser observado, a formação em maior proporção do benzimidazol 2-substituído **4** (Tabela 4, linhas 7-8). Destaca-se o uso de um aldeído de ocorrência natural, o (*R*)-citronelal **2g**, que levou à formação preferencial do produto 2-substituído **4g** em 45% de rendimento e 16% para o produto 1,2-dissubstituído **3g** (Tabela 4, linha 8).

3.4 Proposta mecanística

Com base em relatos da literatura, propõem-se rotas sintéticas para a formação dos derivados dos benzimidazóis (Esquema 17).^{21b,25e,62} Para a síntese do benzimidazol 1,2-disubstituído **3a**, primeiramente o catalisador ácido nióbico ativa a carbonila do aldeído **2a** gerando o intermediário **i**, a dibenzilidena-o-fenilenodiamina, o qual passaria por um processo de ciclização, formando o ciclo de cinco membros **ii**. Em seguida correria a isomerização do intermediário **ii**, através da migração 1,3 de hidrogênio (Esquema 17, caminho a).

O benzimidazol 2-substituído **4a**, por sua vez, pode ser obtido através da ativação da carbonila pelo catalisador, que levaria à formação do intermediário imínio **iii**, que posteriormente sofreria uma ciclização, resultando no heterociclo **iv**, com a eliminação do ácido nióbico (Esquema 17, caminho b).



Esquema 17

21 (b) Oskooie, H. A.; Heravi, M. M.; Sadnia, A.; Behbahani, F. K.; Jannati, F. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 1357-1360;

25 (e) Xiangming, H.; Huiqiang, M.; Yulu, W. *ARKIVOC* **2007**, xiii, 150-154.

62 (a) Azarifar, D.; Pirhayati, M.; Maleki, B.; Sanginabadi, M.; Yamil, R.N. *J. Serb. Chem. Soc.* **2010**, *75*, 1181-1189. (b) Jadhav, G. R.; Shaikh, M. U.; Kale, R. P.; Gill, C. H. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 535-538.

3.5 Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, bem como análise de massas. Os dados dos compostos obtidos foram comparados aos da literatura e houve concordância entre eles. Uma característica geral dos espectros de RMN ^1H dos compostos benzimidazóis 1,2-disubstituídos é a presença de um sinal entre 4,01 e 5,66 ppm, referente aos dois átomos de hidrogênio equivalentes do metileno ligado ao átomo de nitrogênio do heterociclo imidazol. Este sinal aparece para os aldeídos aromáticos como um singlete (s).

Para os compostos benzimidazóis 2-substituídos observa-se a presença de um sinal entre 11,31 e 12,98 ppm referente ao hidrogênio ligado diretamente ao átomo de nitrogênio; este sinal é caracterizado por um singlete largo (sl) para todos os compostos sintetizados.

Para discussão dos espectros foram eleitos os produtos **3c** que corresponde ao 1-(4-metoxibenzil)-2-(4-metoxifenil)-1*H*-benzimidazol (Figura 10 e 11), e o **4c**, que corresponde ao 2-(4-metoxifenil)-1*H*-benzimidazol (Figura 12 e 13).

3.5.1 Análise espectral do benzimidazol 1,2-disubstituído **3c**

Para o produto **3c** é possível observar em 7,68 ppm um dubleto com constante de acoplamento (J) de 8,7 Hz com integral relativa a 2H referentes aos hidrogênios H-5 e H-5'. Sobreposto ao dubleto, encontra-se um multipletto (1H) referente ao hidrogênio da posição 4. Na região compreendida entre 7,44 e 7,42 ppm observa-se um multipletto de integral relativa a 1H referente ao hidrogênio da fenila condensada ao anel imidazólico. Entre 7,28 e 7,18 ppm se observa um multipletto referente aos átomos de hidrogênio das posições 2 e 3 com integral relativa a 2H. Em 7,08 ppm há um dubleto com constante de acoplamento (J) de 8,7 Hz, referentes aos hidrogênios equivalentes 6 e 6' (integral relativa a 2H). Os átomos de hidrogênios das posições 9 e 9' da porção benzílica da estrutura do composto aparecem como um dubleto com constante de acoplamento (J) de 8,7 Hz, em 6,94 ppm e integral relativa a 2H.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Em 6,84 ppm aparece um dubleto (integral relativa a 2H) com constante de acoplamento (J) de 8,7 Hz, referente aos hidrogênios 10 e 10'. Já os átomos de hidrogênios do metileno ligado ao átomo de nitrogênio (H-8) aparece como um singlete em 5,49 ppm com integral relativa a 2H. Por fim, em 3,82 e 3,68 ppm há dois singletos (integral relativa a 3H para cada sinal) referentes a H-7 e H-11 dos grupos metoxila, respectivamente (Figuras 10 e 11).

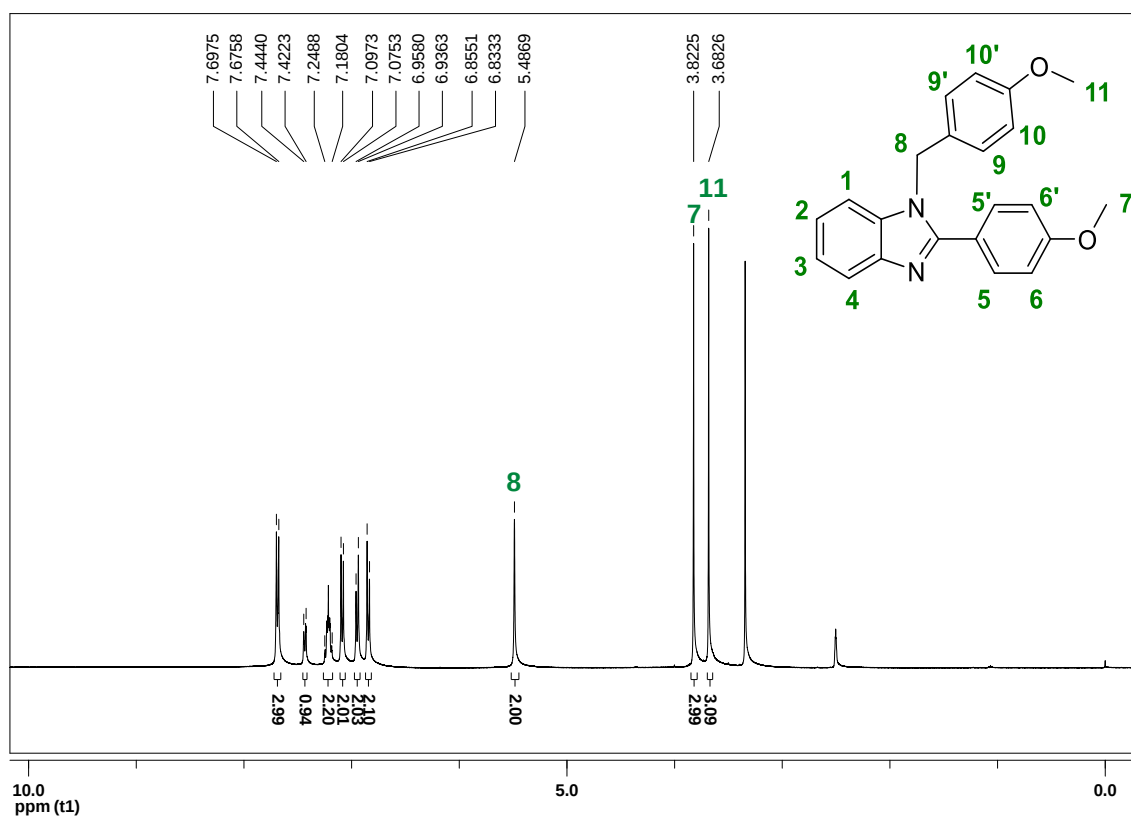


Figura 10: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3c**.

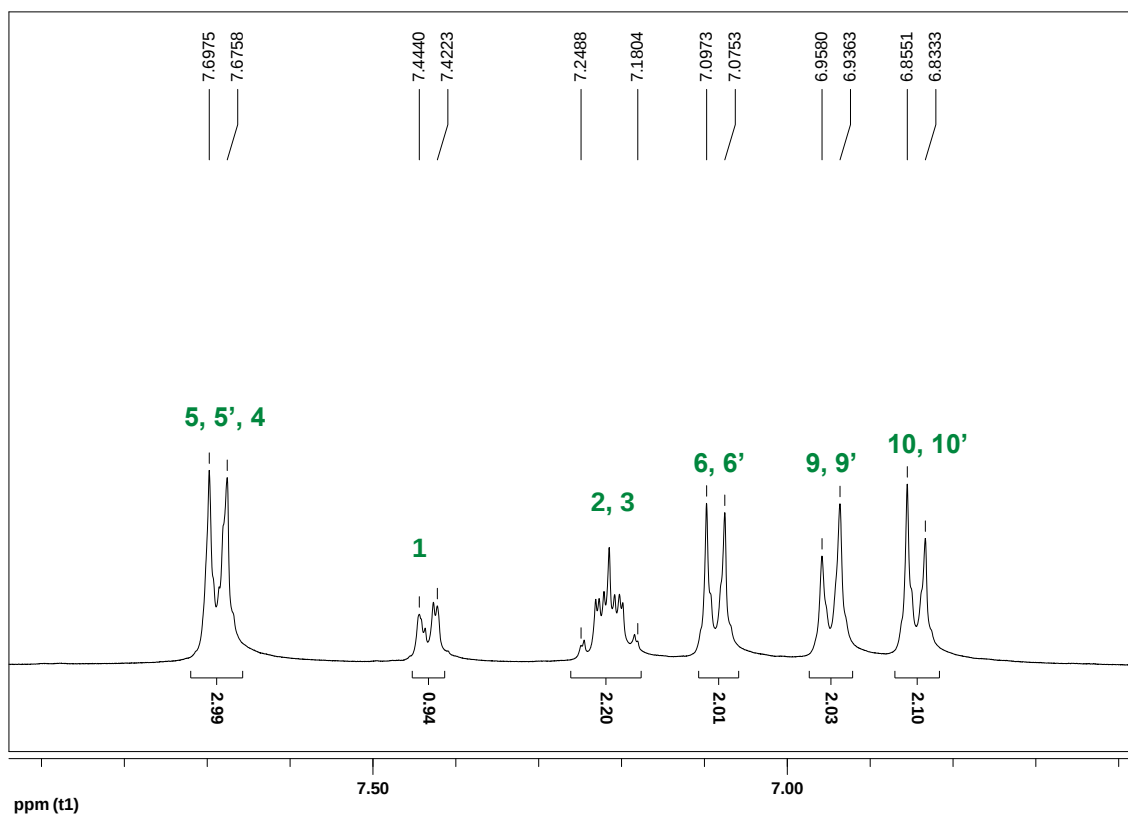


Figura 11: Ampliação do espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3c**.

3.5.2 Análise espectral do benzimidazol 2-susbtituído **4c**

Para o produto **4c** é possível observar na região de 12,73 ppm um singlete largo referente ao hidrogênio ligado diretamente ao átomo de nitrogênio (H-8, integral relativa 1H). Em 8,13 ppm encontra-se um dubleto com constante de acoplamento (J) de 8,7 Hz, referente aos hidrogênios equivalentes 5 e 5'. Um multipletto aparece na região de 7,61 a 7,50 ppm com integral relativa a 2H, referente as hidrogênios H-1 e H-4. Um multipletto com integral relativa a 2H referente a H-2 e H-3 aparece entre 7,19 e 7,15 ppm.

Um dubleto em 7,13 com constante de acoplamento (J) de 8,7 Hz é referente aos outros dois átomos de hidrogênio do anel aromático, H-6 e H-6' (integral relativa a 2H). Por fim, em 3,85 ppm observa-se um singlete referente aos átomos de hidrogênio do grupo metoxila H-7 (integral relativa a 3H) (Figuras 12 e 13).

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

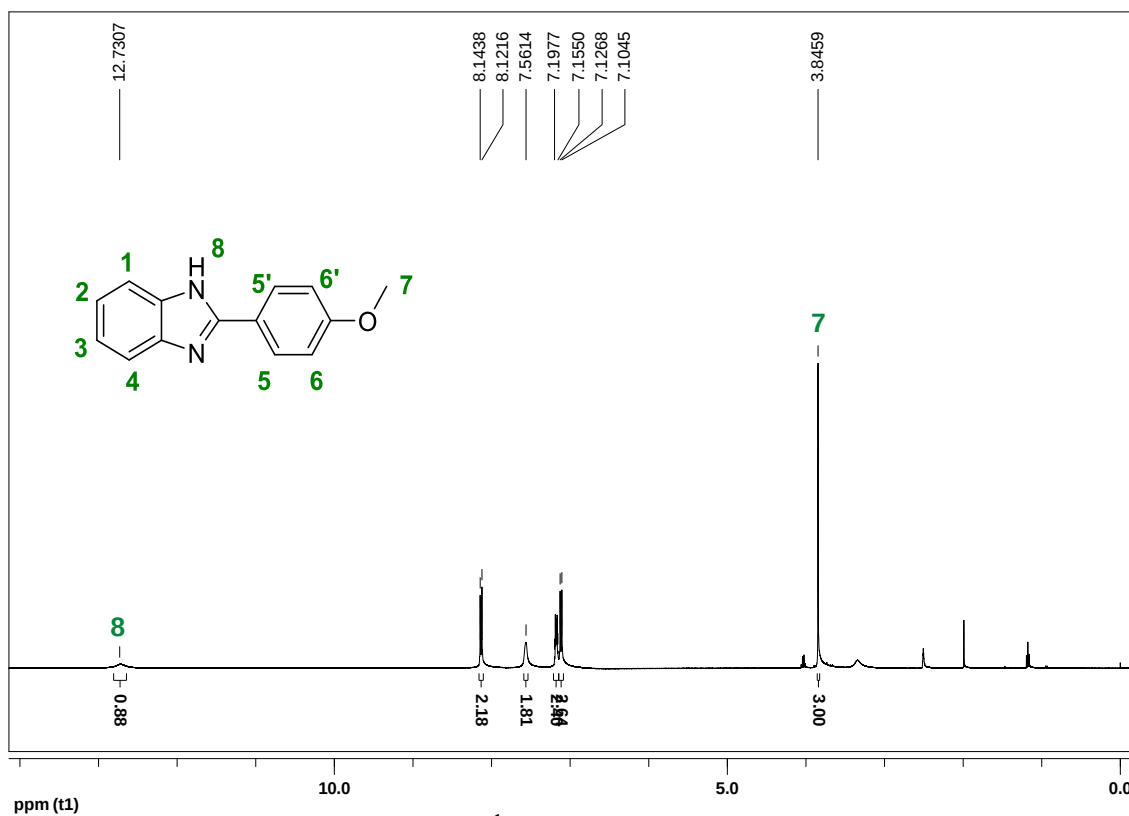


Figura 12: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **4c**.

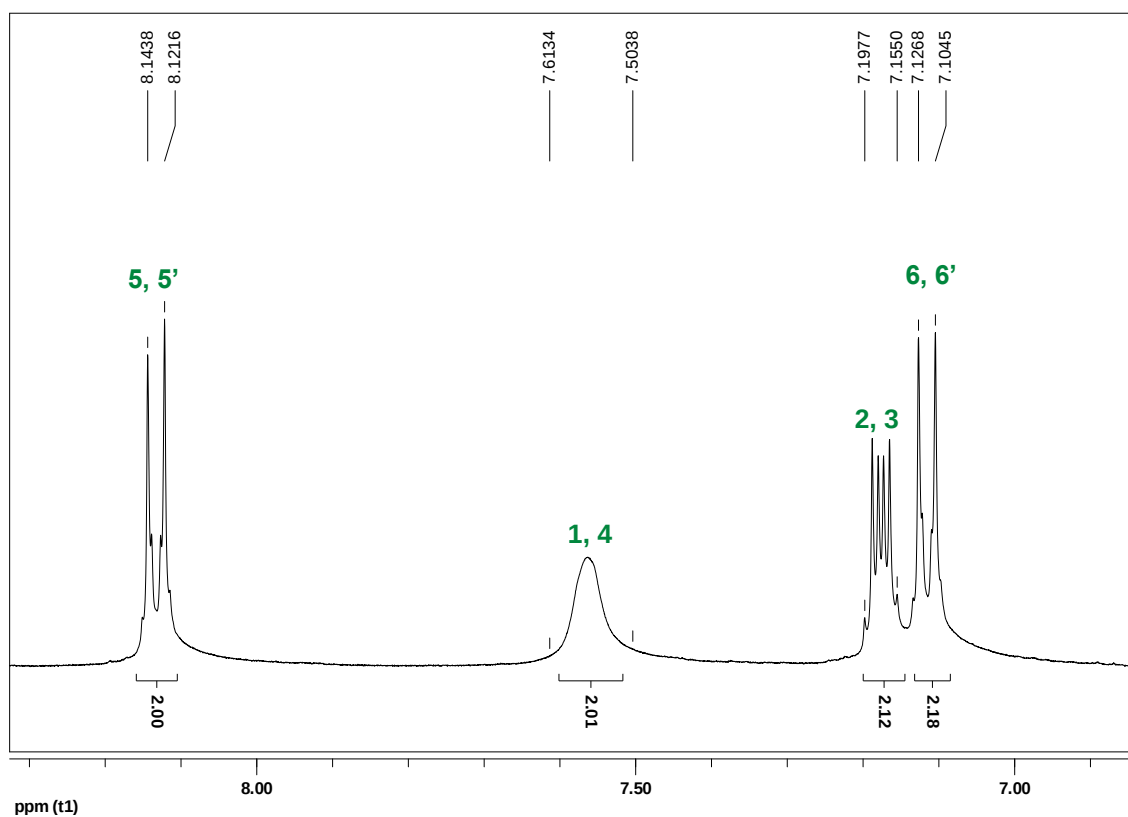


Figura 13: Ampliação do espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **4c**.

4 - Conclusões

4 - Conclusões

Com base no que foi proposto inicialmente, pode-se concluir que a nova metodologia sintética desenvolvida é eficaz para a síntese de derivados de benzimidazóis 2-substituídos e 1,2-dissubstituídos, através de um método simples e em meio livre de solvente, utilizando-se diferentes aldeídos **2a-h**, *o*-fenilenodiamina **1** e ácido nióbico como catalisador.

Com esse procedimento foi possível sintetizar de forma *one-pot* a temperatura ambiente, oito exemplos de benzimidazóis 1,2-dissubstituídos **3a-h** e seis exemplos de benzimidazóis 2-substituídos **4a-d**, **g-h**, destaca-se a obtenção de compostos derivados de moléculas mais complexas de origem natural como o (*R*)-citronelal **2h** e o *trans*-cinamaldeído **2g**.

Em busca de metodologias fundamentadas no uso de solventes e auxiliares mais seguros aliadas ao incentivo da utilização de catalisadores, este método exposto tem a vantagem de utilizar o ácido nióbico, que é estável ao ar e insolúvel em diversos solventes, assim como é de fácil acesso e alta disponibilidade.

A reutilização do catalisador representou uma das maiores vantagens da metodologia, na qual este pode ser reutilizado em até 5 ciclos sem perder a atividade catalítica e sem a necessidade de prévios tratamentos.

Em laboratório estão sendo estudadas novas aplicações para o ácido nióbico, com base em suas propriedades ácidas, para ampliar a aplicabilidade deste catalisador em reações orgânicas.

5 - Parte Experimental

5 - Parte Experimental

A seguir apresentamos a descrição dos equipamentos e metodologias utilizadas para a caracterização dos compostos obtidos neste trabalho, assim como alguns métodos empregados para a purificação dos materiais de partida e produtos obtidos nesse trabalho.

5.1 Materiais e métodos

5.1.1 Cromatografia Gasosa (CG)

O aparelho de cromatografia em fase gasosa GC-MS-QP2010 Plus Shimadzu, equipado com detector de ionização de chamas, foi utilizado para a determinação de pureza de alguns materiais de partida, bem como de alguns produtos obtidos.

5.1.2 Espectroscopia de Massas (EM)

Os dados de massas de baixa resolução foram obtidos em um cromatógrafo gasoso acoplado ao detector de massas Shimadzu GC-MS-QP2010 Plus. Seus fragmentos estão descritos pela razão entre unidade de massa atômica e a sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

5.1.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 400 MHz, (Departamento de Química - UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C). Colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, td = triplo dubleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multipeto e singleto largo = br), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.4 Ponto de Fusão (p.f.)

Os valores de ponto de fusão (p.f.) dos compostos sintetizados foram determinados a partir de um aparelho digital Marte, modelo PFD III com precisão de 0,1 °C, utilizando um capilar aberto.

5.1.5 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos conforme técnicas já descritas, antes de serem utilizados.⁶³ Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

5.1.6 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais, com a seguinte especificação: sílica G/UV254 (0,20 mm). Como eluente, utilizou-se soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Como método de revelação foram utilizados vapores de iodo, luz ultravioleta e a solução alcóolica ácida de vanilina.

5.1.7 Cromatografia em Coluna (CC)

A purificação dos compostos foi feita através de cromatografia em coluna, utilizando-se alumina neutra como fase estacionária e como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

⁶³ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: New York, 1980.

5.2 Procedimentos Experimentais

5.2.1 Procedimento Geral para a obtenção do (*R*)-citronelal a partir do Óleo Essencial de Citronela

O (*R*)-citronelal foi obtido através da destilação fracionada sob pressão reduzida do óleo essencial de citronela, produzido no Pólo Oleoquímico de Três Passos/UNIJUÍ. A destilação foi realizada, em linha de vácuo, utilizando-se uma bomba de alto vácuo. O aquecimento foi realizado em banho de óleo com agitação magnética e utilizou-se uma coluna Vigreux de 40 cm de comprimento e um balão de 100 mL de volume, contendo 75 mL do óleo bruto e um sistema rotatório de balões coletores. O (*R*)-citronelal destilado foi analisado por Cromatografia Gasosa (CG), a comparação com padrões permitiu a identificação e a determinação da pureza do reagente. Nestas condições, o (*R*)-citronelal foi obtido com alto grau de pureza 98%.

5.2.2 Procedimento Geral para a preparação dos benzimidazóis substituídos

Em um tudo de ensaio de 10 mL contendo a mistura de *o*-fenilenodiamina **1** (1 mmol, 0,108 g) e um aldeído apropriado **2** (2,2 mmol), é adicionado o ácido nióbico (10 mol%, 0,0284 g). A mistura resultante é agitada pelo tempo indicado na Tabela 4 à temperatura ambiente (t.a.; 25 °C) em frasco aberto. Após o termino da reação, indicado por Cromatografia de Camada Delgada (CCD), é adicionado acetato de etila (5 mL) e a fase orgânica é separada do ácido nióbico por centrifugação e esta é removida com auxílio de uma pipeta de Pasteur. Este procedimento é repetido três vezes, e a fase orgânica combinada com solvente é evaporada por pressão reduzida. O resíduo resultante é purificado por coluna cromatográfica (CC) utilizando alumina neutra como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila (97:3) como eluente, obtendo os produtos **3a-h**, **4a-d** e **4g-h**. Alguns dos produtos passaram por um processo de recristalização para obtenção de cristais puros utilizando-se etanol a quente, seguido de resfriamento lento e separação do produto através de filtração com auxílio de funil de Büchner

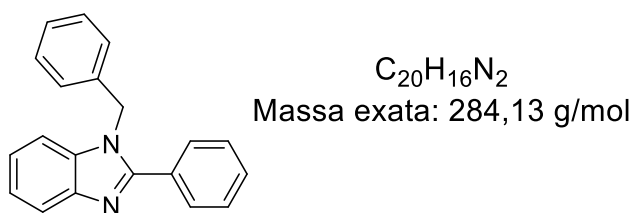
5.2.3 Procedimento para o reuso do catalisador heterogêneo

O procedimento acima descrito foi utilizado para o estudo do reuso do catalisador, utilizando-se *o*-fenilenodiamina **1** (1 mmol, 0,108 g), benzaldeído **2a** (2,2 mmol, 0,233 g) e ácido nióbico (10 mol%, 0.0284 g). Após o termino da reação, determinado por CCD, é adicionado ao meio reacional 5 mL de acetato de etila, esta mistura é centrifugada, separando o catalisador da fase orgânica. Este procedimento é repetido por 3 vezes e o solvente residual no ácido nióbico é removido à vácuo. O sólido resultante é reusado em outros ciclos reacionais sem mais tratamentos prévios de purificação.

5.3 Dados Experimentais

Para todos os produtos sintetizados neste trabalho, foram realizadas análises de cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG-EM), e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H), para confirmação da estrutura destes compostos obtidos. Além disso, foi comparado também o ponto de fusão dos produtos sólidos com os descritos na literatura.

5.3.1 Dados experimentais dos benzimidazóis 1,2-dissubstituídos

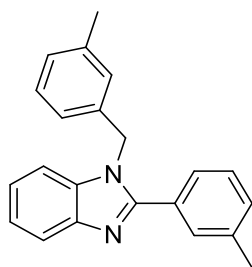


1-benzil-2-fenil-1*H*-benzimidazol 3a

Rendimento: 0,221 g (78%); Sólido branco; p.f. 132-134 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,89-7,85 (m, 1H, Ar-H); 7,71-7,68 (m, 2H, Ar-H); 7,46-7,41 (m, 3H, Ar-H); 7,36–7,33 (m, 4H, Ar-H); 7,27–7,25 (m, 2H, Ar-H); 7,13 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, Ar-H); 5,49 (s, 2H, Ar-CH $_2$).

EM m/z (Intensidade relativa %) = 284 (M^+ , 52), 207 (3), 180 (2), 92 (8), 91 (100), 77 (5), 65 (9).



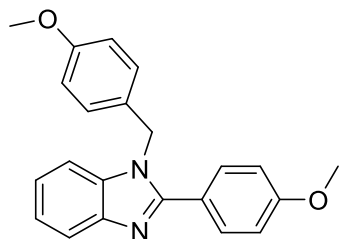
$C_{22}H_{20}N_2$
Massa exata: 312,16 g/mol

1-(3-metilbenzil)-2-(*m*-toluil)-1*H*-benzimidazol 3b

Rendimento: 0,175 g (56%); Sólido marrom; p.f. 77-78 °C

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,74-7,72 (m, 1H, Ar-H); 7,56 (s, 1H, Ar-H); 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,46–7,27 (m, 3H, Ar-H); 7,19–7,27 (m, 2H, Ar-H); 7,03–7,17 (m, 2H, Ar-H); 6,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H, Ar-H); 5,51 (s, 2H, Ar-CH₂); 2,34 (s, 3H, Ar-CH₃); 2,19 (s, 3H, Ar-CH₃).

EM m/z (Intensidade relativa %) = 312 (M^+ , 32), 208 (10), 106 (9), 105 (100), 79 (10), 63 (2), 40 (8).



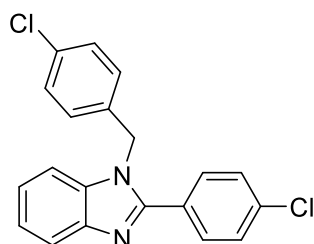
$C_{22}H_{20}N_2O_2$
Massa exata: 344,15 g/mol

1-(4-metoxibenzil)-2-(4-metoxifenil)-1*H*-benzimidazol 3c

Rendimento: 0,151 g (44%); Sólido amarelo pálido; p.f. 129-130 °C

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 3H, Ar-H); 7,44–7,42 (m, 1H, Ar-H); 7,25–7,18 (m, 2H, Ar-H); 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H, Ar-H); 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 2H, Ar-H); 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H, Ar-H); 5,49 (s, 2H, Ar-CH₂); 3,82 (s, 3H, O-CH₃), 3,68 (s, 3H, O-CH₃);

EM m/z (Intensidade relativa %) = 344 (M^+ , 17), 207 (17), 122 (8), 121 (100), 91 (5), 77 (8), 40 (5).



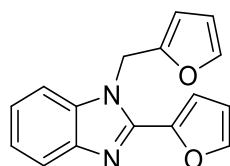
$C_{20}H_{14}Cl_2N_2$
 Massa exata: 352,05 g/mol

1-(4-clorobenzil)-2-(4-clorofenil)-1H-benzimidazol 3d

Rendimento: 0,109 g (31%); Sólido branco; p.f. 136-137 °C.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm)) 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H, Ar-H); 7,58 (dt, J = 8,7 e 2,1 Hz, 2H, Ar-H); 7,42 (dt, J = 8,7 e 2,2 Hz, 2H, Ar-H); 7,33-7,23 (m, 4 H, Ar-H); 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar-H); 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H, Ar-H); 5,37 (s, 2H, Ar-CH₂).

EM m/z (Intensidade relativa %) = 353 (M^+ , 6), 352 (19), 281 (16), 207 (60), 125 (100), 40 (82).



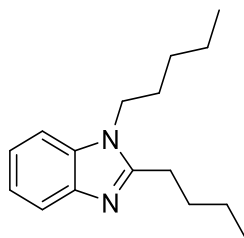
$C_{16}H_{12}N_2O_2$
 Massa exata: 264,09 g/mol

2-(furan-2-il)-1-(furan-2-ilmetil)-1H-benzimidazol 3e

Rendimento: 0.250 g (95%); Sólido marrom pálido; p.f. 100-101 °C.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm)) 7,81-7,77 (m, 1H, Ar-H); 7,63-7,62 (m, 1H, Ar-H); 7,49-7,45 (m, 1H, Ar-H); 7,31-7,25 (m, 4H, Ar-H); 6,27-6,20 (m, 2H, Ar-H); 5,64 (s, 2H, Ar-CH₂).

EM m/z (Intensidade relativa %) = 264 (M^+ , 29), 207 (4), 90 (6), 82 (5), 81 (100), 53 (18), 40 (6).



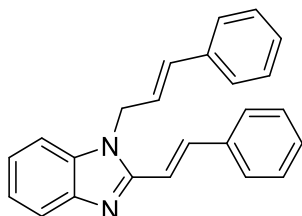
$C_{16}H_{24}N_2$
 Massa exata: 244,19 g/mol

2-butil-1-pentil-1H-benzimidazol 3f

Rendimento: 0,166 g (68%); óleo amarelo.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7,74-7,72 (m, 1H, Ar-H); 7,30-7,27 (m, 1H, Ar-H); 7,24-7,20 (m, 2H, Ar-H); 4,08 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, N- CH_2); 2,86 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, HetAr- CH_2); 1,89-1,78 (m, 4H, 2 - CH_2); 1,50-1,33 (m, 6H, 3 - CH_2); 1,00-0,88 (m, 6H, 2 - CH_3).

EM m/z (Intensidade relativa %) = 244 (M^+ , 1), 207 (10), 187 (24), 173 (8), 146 (19), 132 (30), 44 (33), 40 (100).



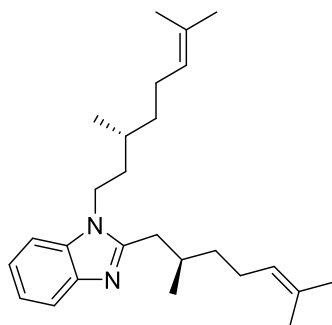
$C_{24}H_{20}N_2$
 Massa exata: 336,16 g/mol

1-cinamil-2-((E)-estiril)-1H-benzimidazol 3g

Rendimento: 0,064 g (45%); óleo amarelo

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 7,88 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H, $CH=C-H$); 7,79-7,77 (m, 2H, Ar-H); 7,66-7,58 (m, 2H, Ar-H); 7,56 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H, $CH=C-H$); 7,44-7,33 (m, 5H, Ar-H); 7,29-7,19 (m, 5H, Ar-H); 6,57 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H, $CH=C-H$); 6,45 (dt, $J = 15,7$ e 5,6 Hz, 1H, $CH=C-H$); 5,25 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H, N- CH_2).

EM m/z (Intensidade relativa %) = 336 (M^+ , 15), 335 (30), 207 (41), 117 (100), 115 (37), 91 (17), 44 (21), 40 (15).



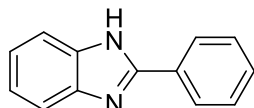
$C_{26}H_{40}N_2$
Massa exata: 380,32 g/mol

2-((*R*)-2,6-dimetilhept-5-en-1-il)-1-((*R*)-3,7-dimetiloct-6-en-1-il)-1*H*-benzimidazol 3h
Rendimento: 0,060 g (16%); óleo amarelado.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7,73-7,71 (m, 1H, Ar-H); 7,30-7,25 (m, 1H, Ar-H); 7,23-7,19 (m, 2H, Ar-H); 5,11-5,06 (m, 2H, 2 C-CH); 4,12-4,01 (m, 2H, N-CH₂); 2,86 (dd, J = 14,8 e 5,6 Hz, 1H, HetAr-CH); 2,65 (dd, J = 14,8 e 8,8 Hz, 1H, HetAr-CH); 1,68 (s, 3H, C-CH₃); 1,67 (s, 3H, C-CH₃); 1,59 (s, 6H, 2 C-CH₃); 1,03 (d, J = 6,0 Hz, 3H, CH-CH₃); 1,00 (d, J = 6,0 Hz, 3H, CH-CH₃); 2,24-1,20 (m, 12H, 4 -CH₂ e 2 -CH).

EM m/z (Intensidade relativa %) = 378 (M^+ , 5), 363 (27) 295 (82), 281 (42), 253 (32), 207 (49), 185 (73), 132 (100), 40 (65).

5.3.2 Dados experimentais dos benzimidazóis 2-substituídos



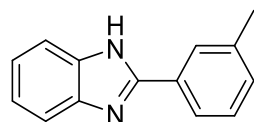
$C_{13}H_{10}N_2$
Massa exata: 194,08 g/mol

2-fenil-1*H*-benzimidazol 4a

Rendimento: 0,043 g (22%); Sólido branco; p.f. 291-292 °C.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 12,75 (br s, 1H, N-H); 8,20-8,18 (m, 2H, Ar-H); 7,61-7,46 (m, 5H, Ar-H); 7,23 -7,18 (m, 2H, Ar-H).

EM m/z (Intensidade relativa %) = 194 (M^+ , 100), 166 (8), 104 (6), 97 (7), 90 (10), 77 (11), 63 (13).



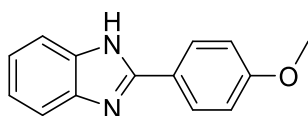
$C_{14}H_{12}N_2$
 Massa exata: 208,10 g/mol

2-(*m*-toluil)-1*H*-benzimidazol 4b

Rendimento: 0.056 g (27%); sólido branco; p.f. 211-213 °C.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12,77 (br s, 1H, N-H); 8,03-8,02 (m, 1H, Ar-H); 7,97-7,95 (m, 1H, Ar-H); 7,63-7,53 (m, 2H, Ar-H); 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H, Ar-H); 7,31-7,20 (m, 1H, Ar-H); 7,20-7,19 (m, 2H, Ar-H); 2,41 (s, 3H, Ar-CH₃).

EM m/z (Intensidade relativa %) = 208 (M^+ , 100), 116 (3), 103 (10), 91 (8), 63 (7), 44 (18), 40 (68).



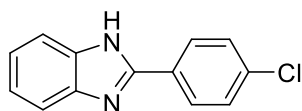
$C_{14}H_{12}N_2O$
 Massa exata: 224,09 g/mol

2-(4-metoxifenil)-1*H*-benzimidazol 4c

Rendimento: 0,069 g (31%); sólido amarelo; p.f. 225-227 °C.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12,70 (br s, 1H, N-H); 8,15 -8,11 (m, 2H, Ar-H); 7,56 (s, 2H, Ar-H); 7,19-7,15 (m, 2H, Ar-H); 7,13-7,10 (m, 2H, Ar-H); 3,84 (s, 3H, O-CH₃).

EM m/z (Intensidade relativa %) = 224 (M^+ , 83), 209 (55), 207 (100), 181 (36), 73 (39), 40 (52).



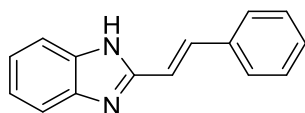
$C_{13}H_9ClN_2$
 Massa exata: 228,05 g/mol

2-(4-clorofenil)-1*H*-benzimidazol 4d

Rendimento: 0,080 g (35%); sólido branco; p.f. 291-293 °C.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12,98 (br s, 1H, N-H); 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar-H); 7,68-7,57 (m, 4H, Ar-H); 7,23-7,22 (m, 2H, Ar-H).

EM *m/z* (Intensidade relativa %) = 228 (M^+ , 100), 207 (20), 193 (22), 166 (9), 90 (11), 63 (16), 40 (51).



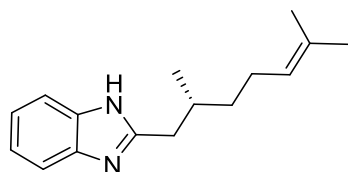
$C_{15}H_{12}N_2$
Massa exata: 220,10 g/mol

(*E*)-2-estiril-1*H*-benzimidazol 4g

Rendimento: 0,064 g (45%); Sólido branco; p.f. 207-208 °C.

1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm) 12,63 (s, 1H, N-H); 7,72-7,65 (m, 3H, Ar-H); 7,64-7,47 (m, 2H, Ar-H); 7,48-7,41 (m, 2H, Ar-H); 7,39-7,33 (m, 1H, C=C-H); 7,24 (d, $J = 16,6$; 1H, C=C-H); 7,21-7,16 (m, 2H, Ar-H).

EM *m/z* (Intensidade relativa %) = 220 (M^+ , 15), 207 (57), 157 (38), 129 (33), 115 (39), 91 (81), 44 (100), 40 (85).



$C_{16}H_{22}N_2$
Massa exata: 242,18 g/mol

(*R*)-2-(2,6-dimetilhept-5-en-1-il)-1*H*-benzimidazol 4h

Rendimento: 0,078 g (45%); sólido amarelo; p.f. 125-127 °C.

1H NMR (DMSO- d_6 , 60 MHz): δ (ppm) 11,31 (br s, 1H, N-H); 7,70-7,51 (m, 2H, Ar-H); 7,29-7,13 (m, 2H, Ar-H); 5,09-4,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, CC-H); 3,27-2,84 (m, 2H, HetAr-CH₂); 2,26-1,91 (m, 8H, CH₂ e 2 CCH₃); 1,36-1,18 (m, 3H, C-H e CH₂); 1,03-0,93 (m, 3H, CH-CH₃).

EM *m/z* (Intensidade relativa %) = 242 (M^+ , 3), 207 (8), 160 (43), 159 (67), 145 (100), 132 (65), 91 (4), 44 (20), 40 (66).

6 - Espectros Seleccionados

6 - Espectros Seleccionados

6.1 Espectros seleccionados dos benzimidazóis 1,2-dissubstituídos

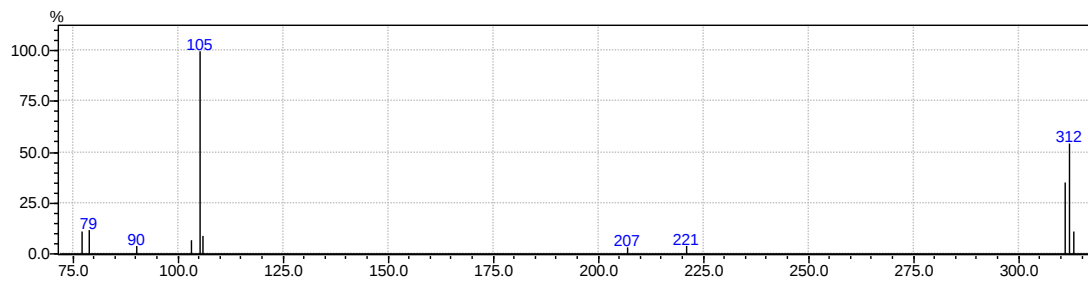


Figura 14: Espectro de Massa do composto **3b**.

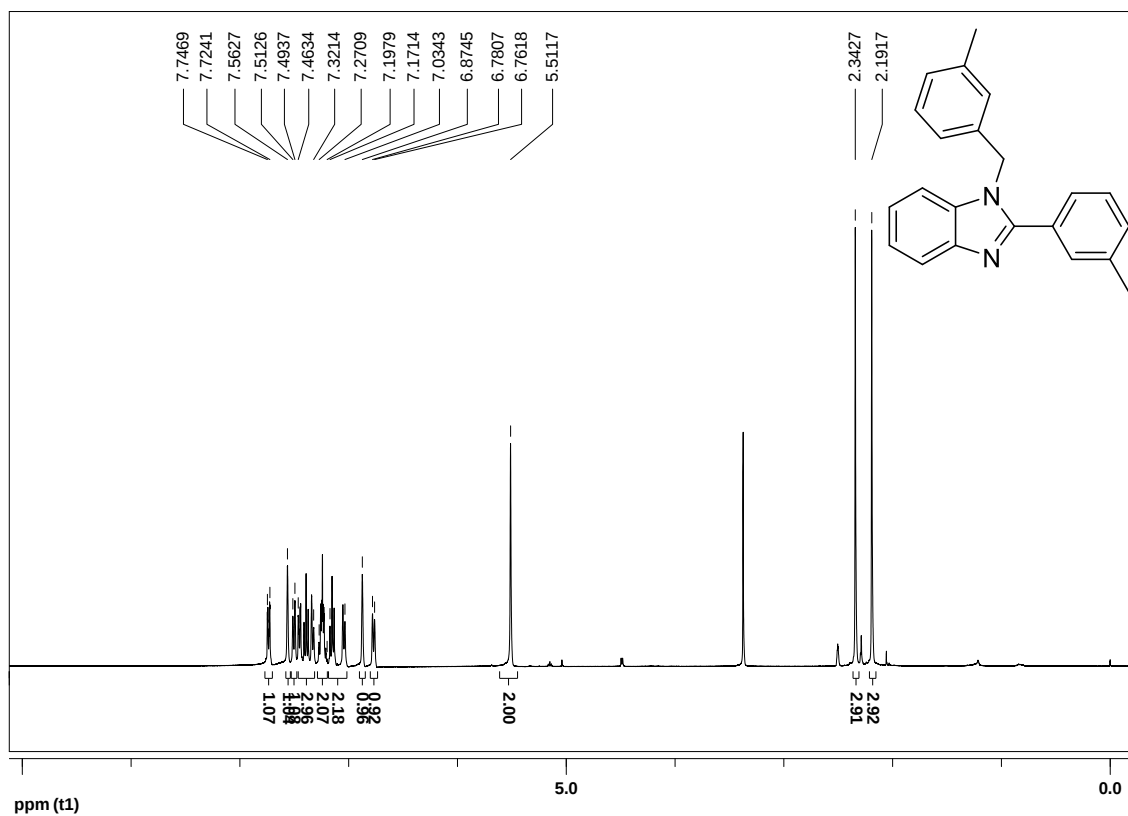


Figura 15: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3b**.

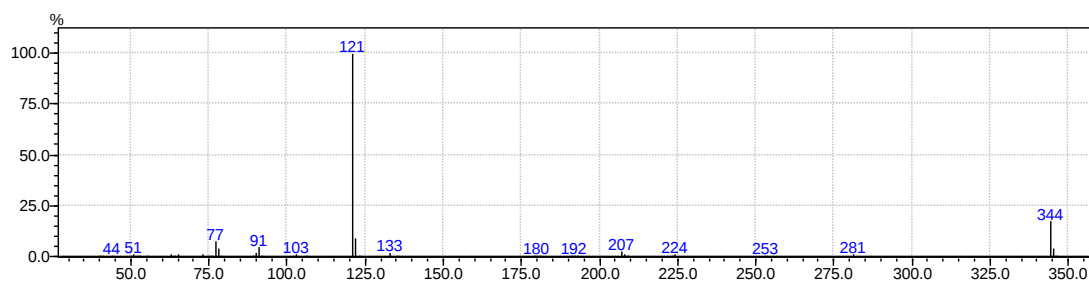


Figura 16: Espectro de Massa do composto **3c**.

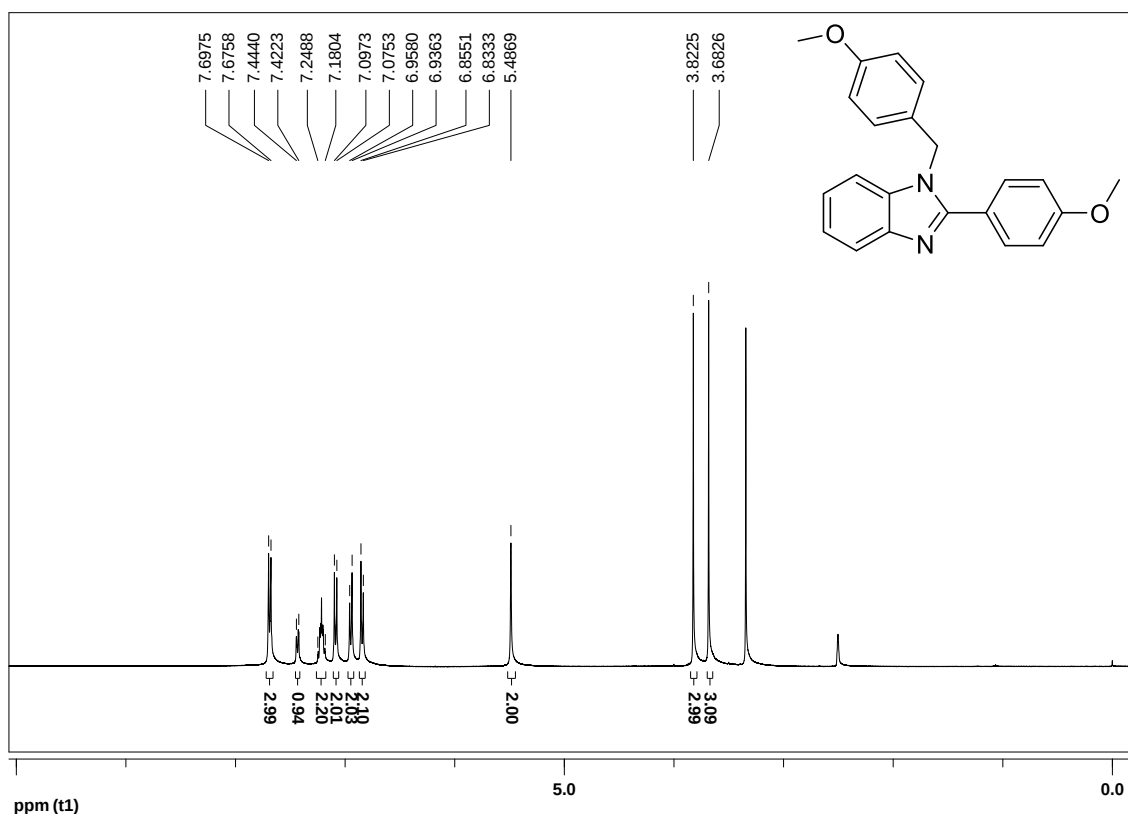


Figura 17: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3c**.

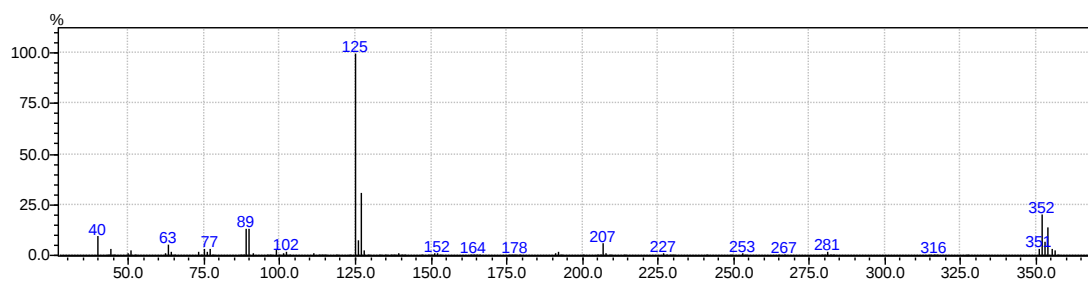


Figura 18: Espectro de Massa do composto **3d**.

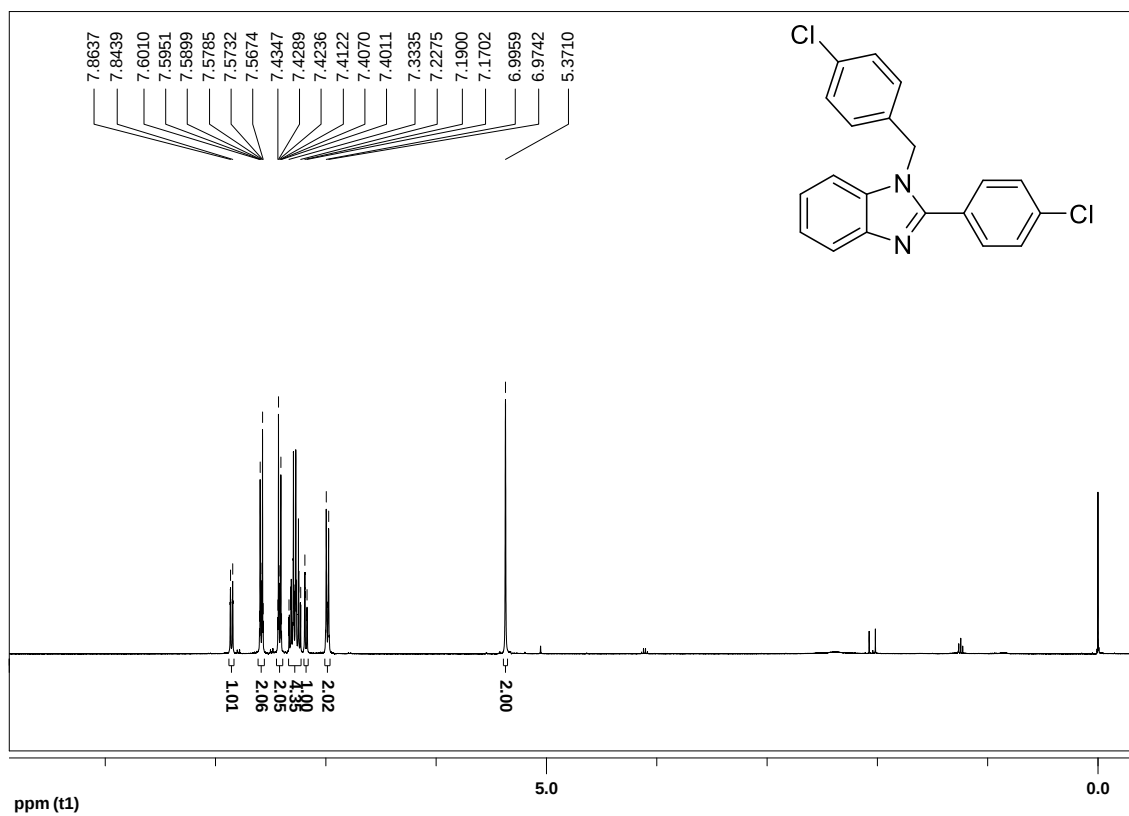


Figura 19: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3d**.

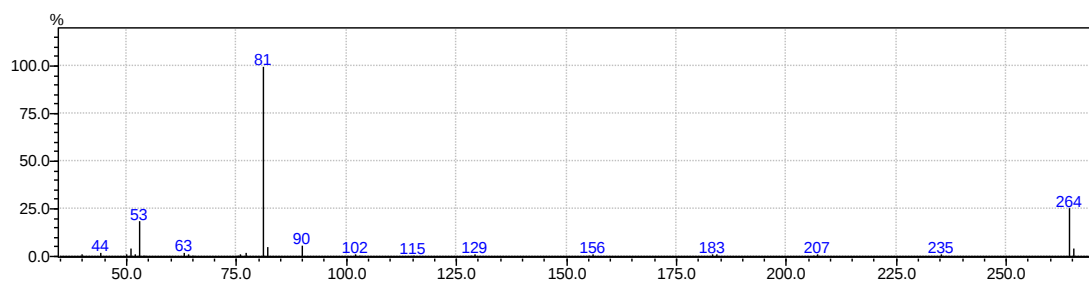


Figura 20: Espectro de Massa do composto **3e**.

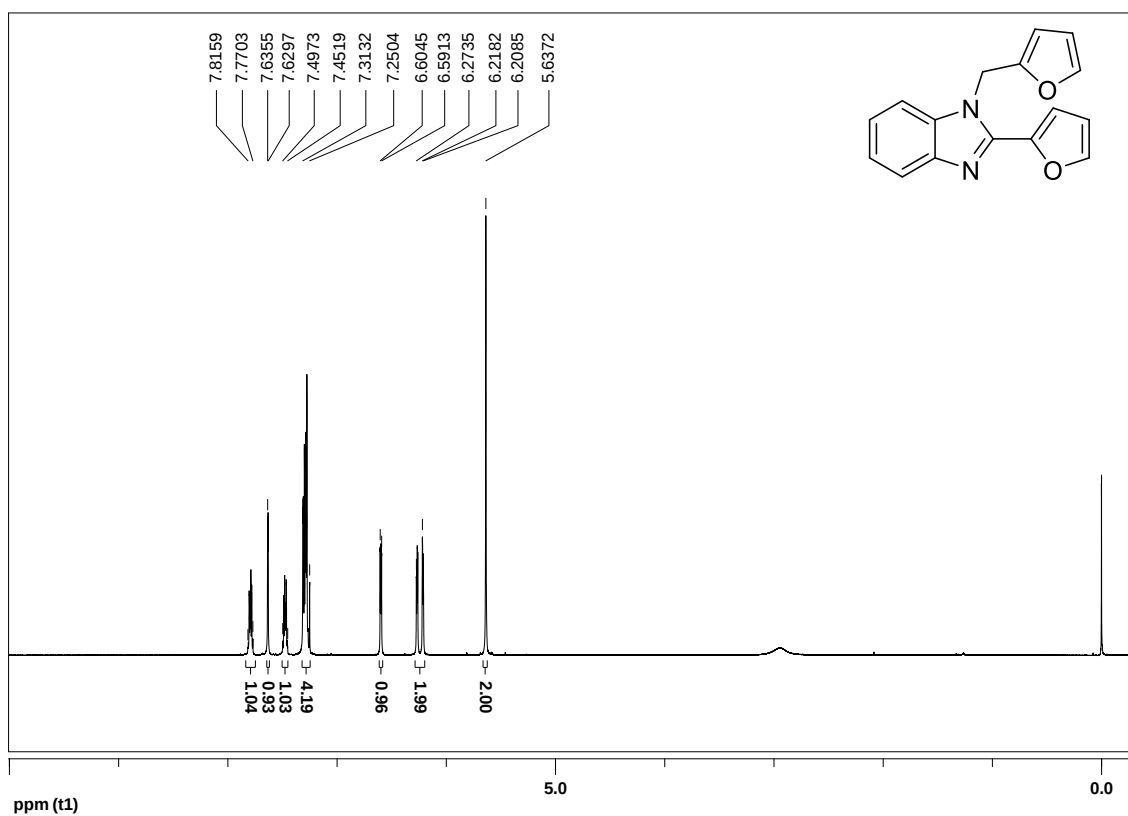


Figura 21: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3e**.

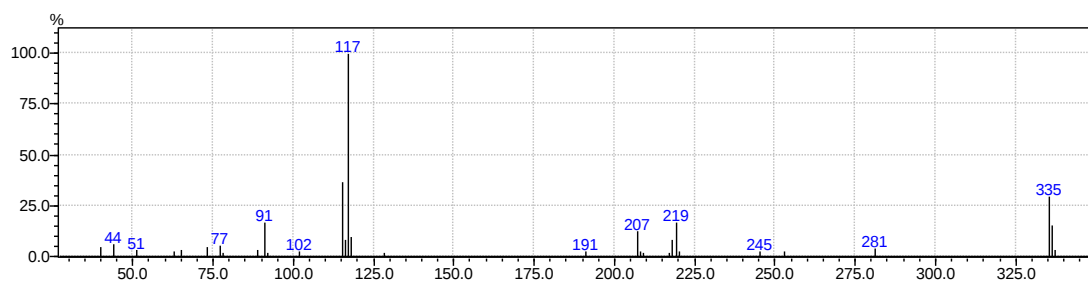


Figura 22: Espectro de Massa do composto **3g**.

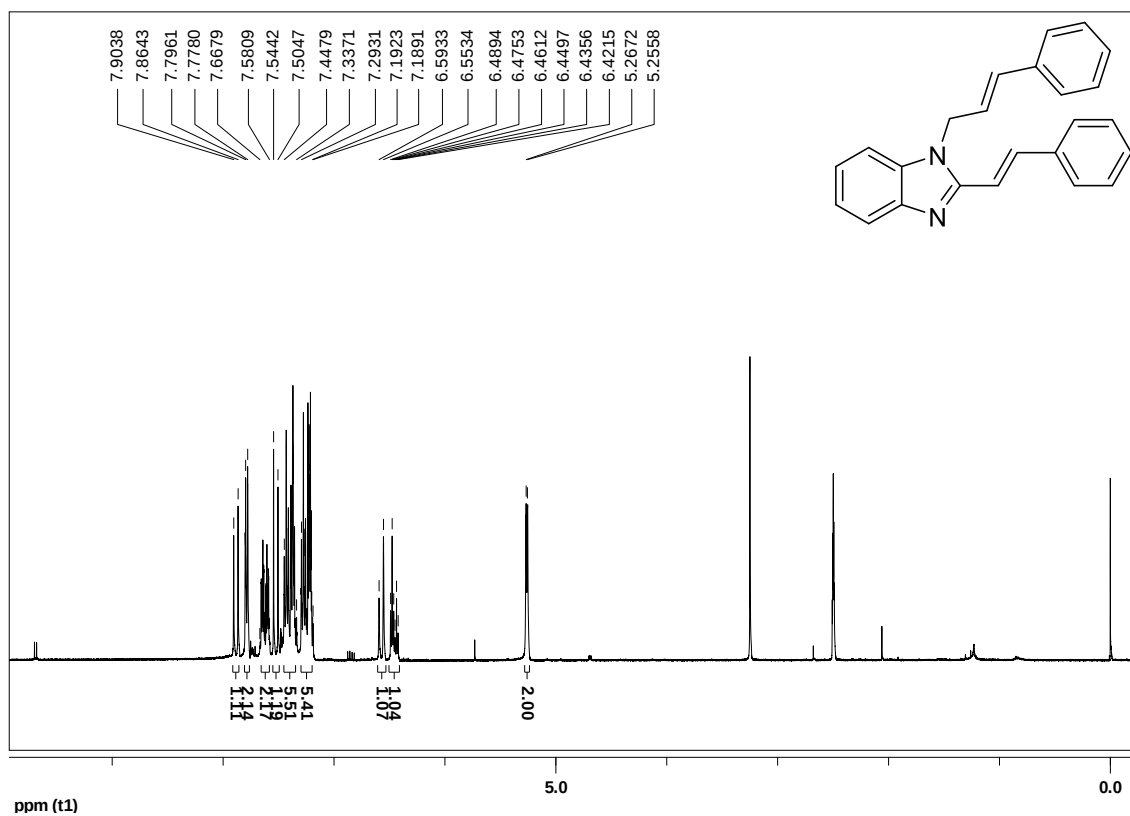


Figura 23: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3g**.

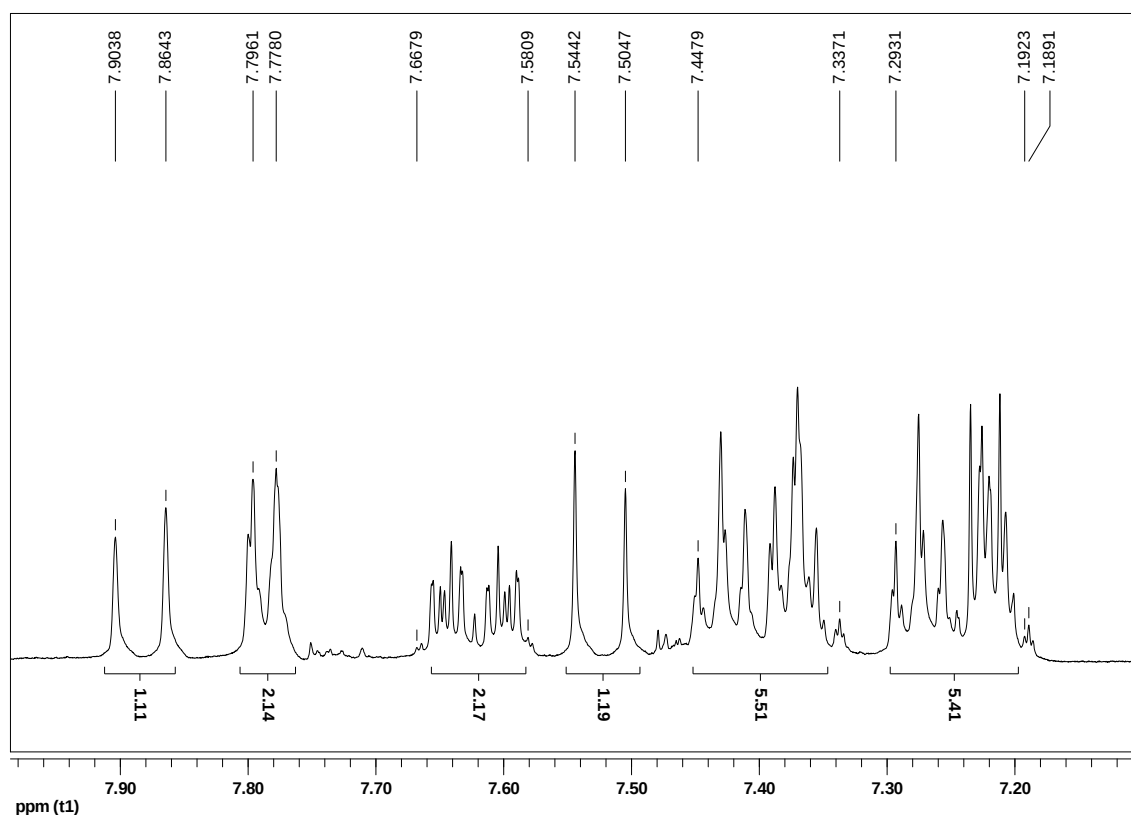


Figura 24: Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto **3g**.

6.2 Espectros seleccionados dos benzimidazóis 2-substituídos

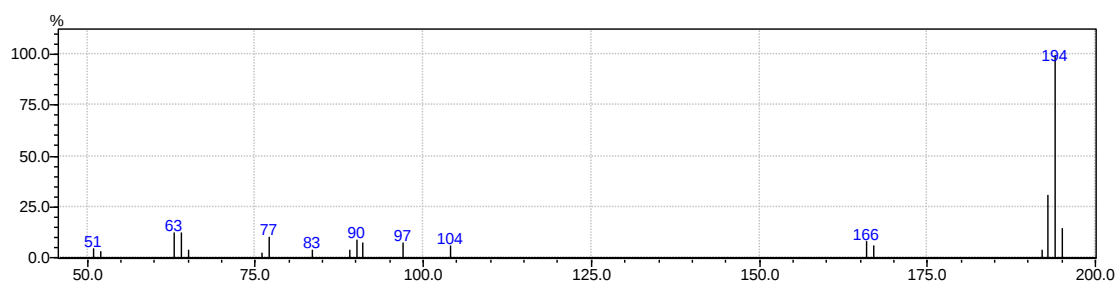
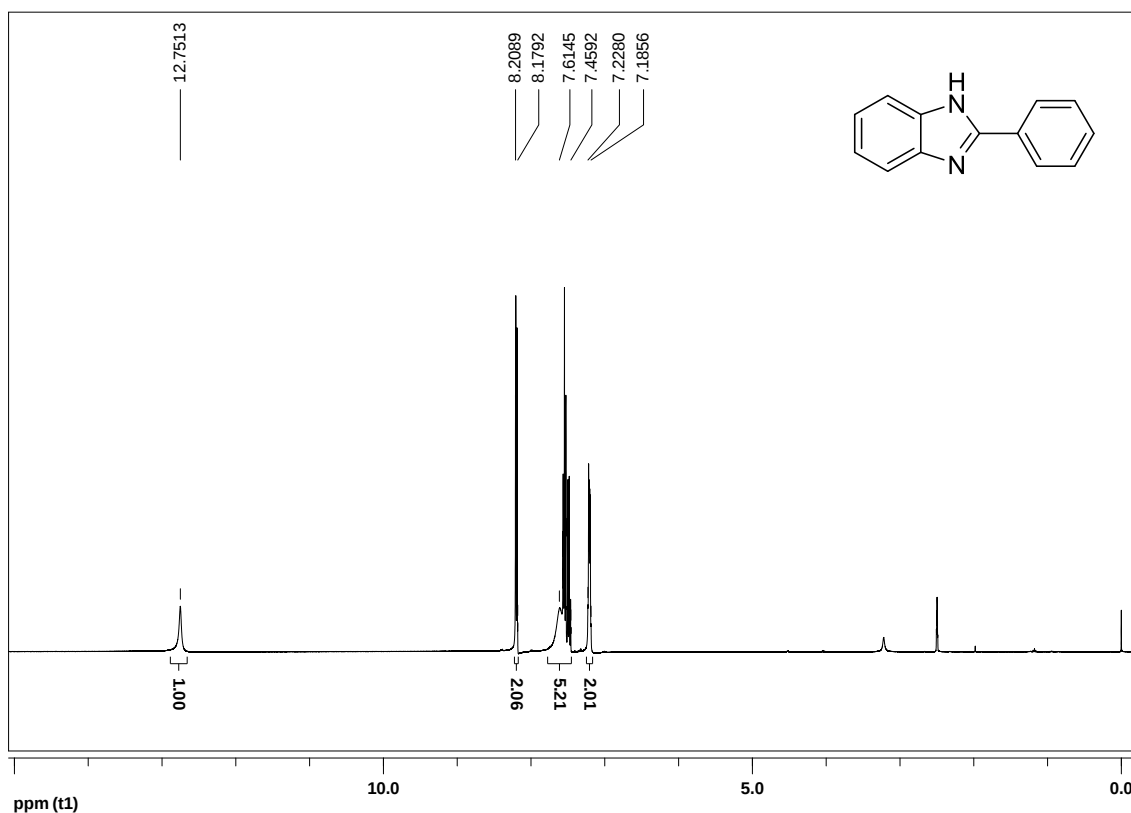


Figura 25: Espectro de Massa do composto 4a.

Figura 26: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto 4a.

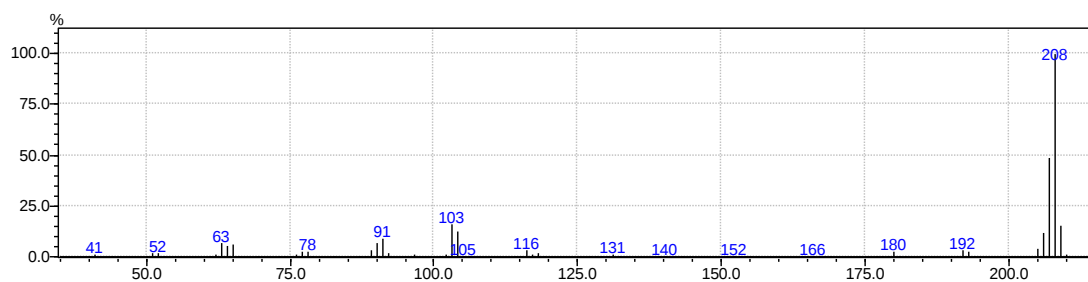


Figura 27: Espectro de Massa do composto **4b**

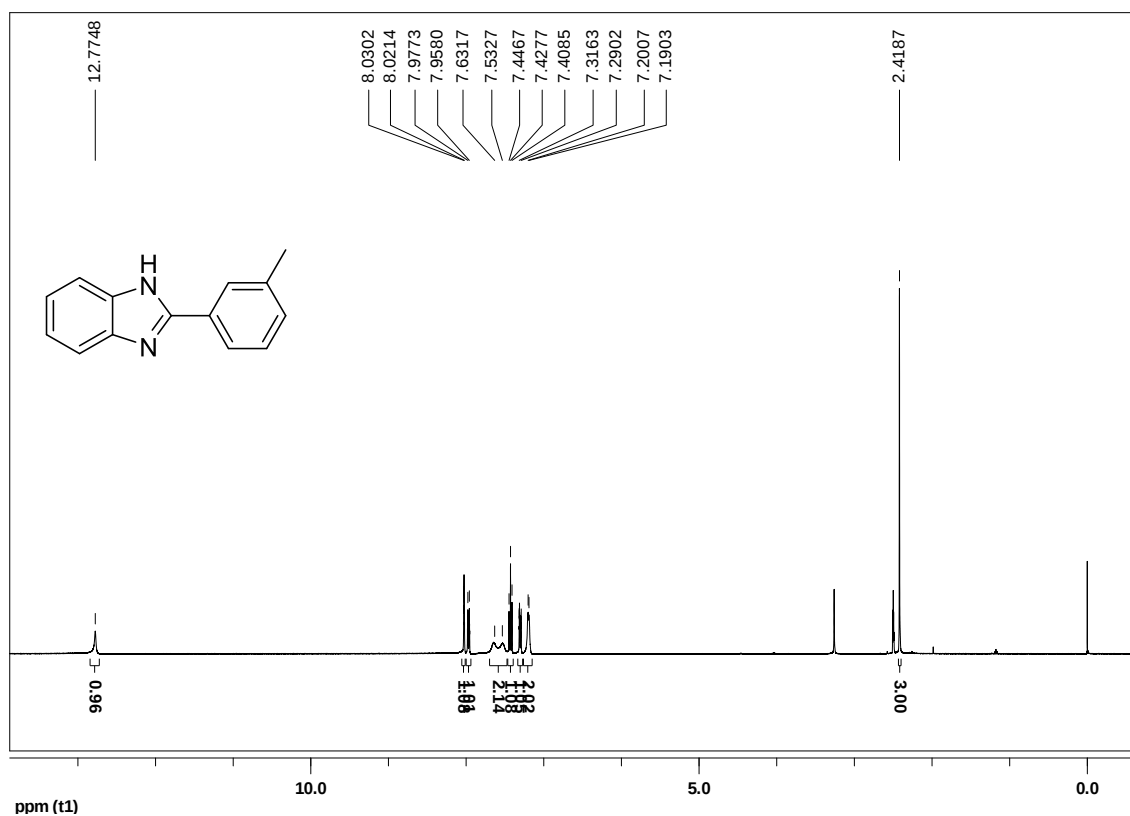


Figura 28: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **4b**.

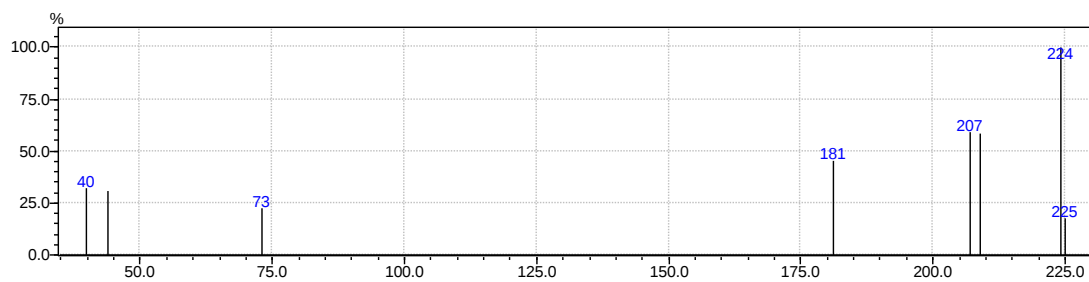


Figura 29: Espectro de Massa do composto **4c**.

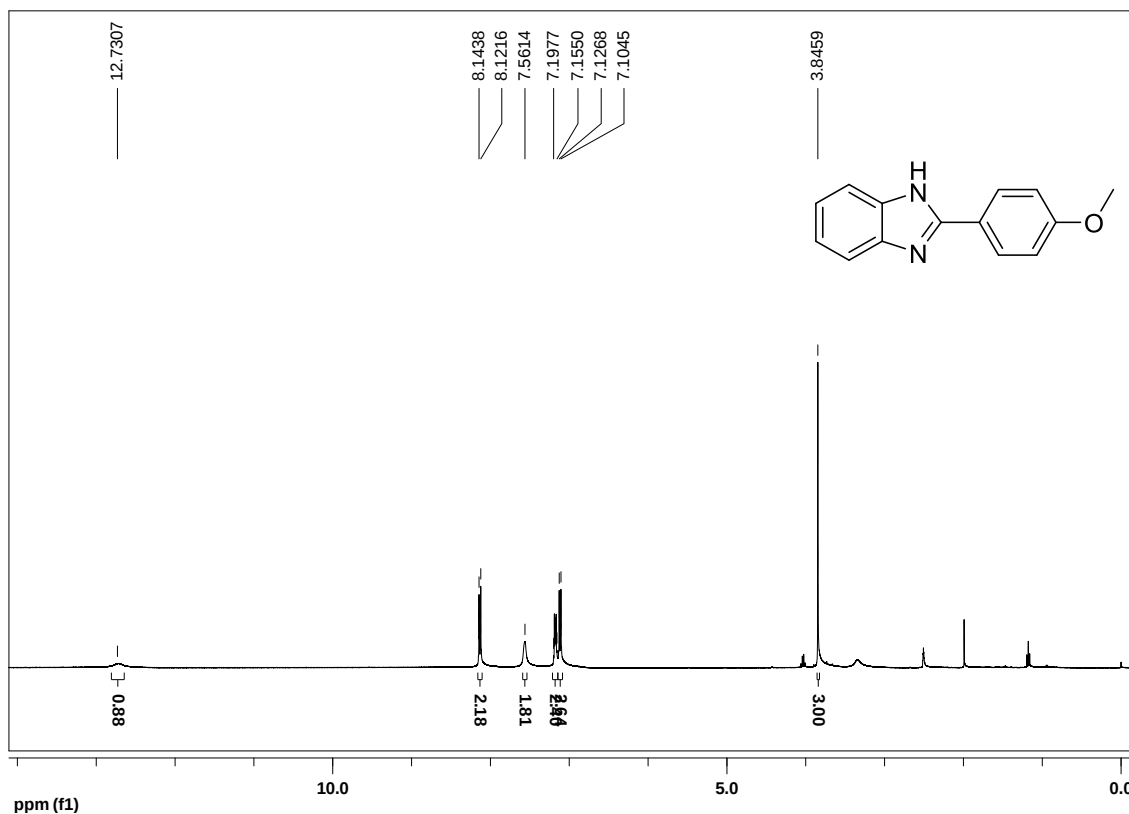


Figura 30: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **4c**.

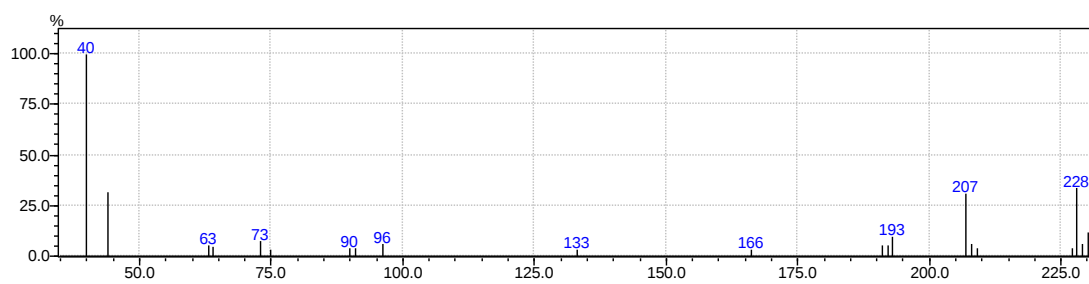


Figura 31: Espectro de Massa do composto **4d**.

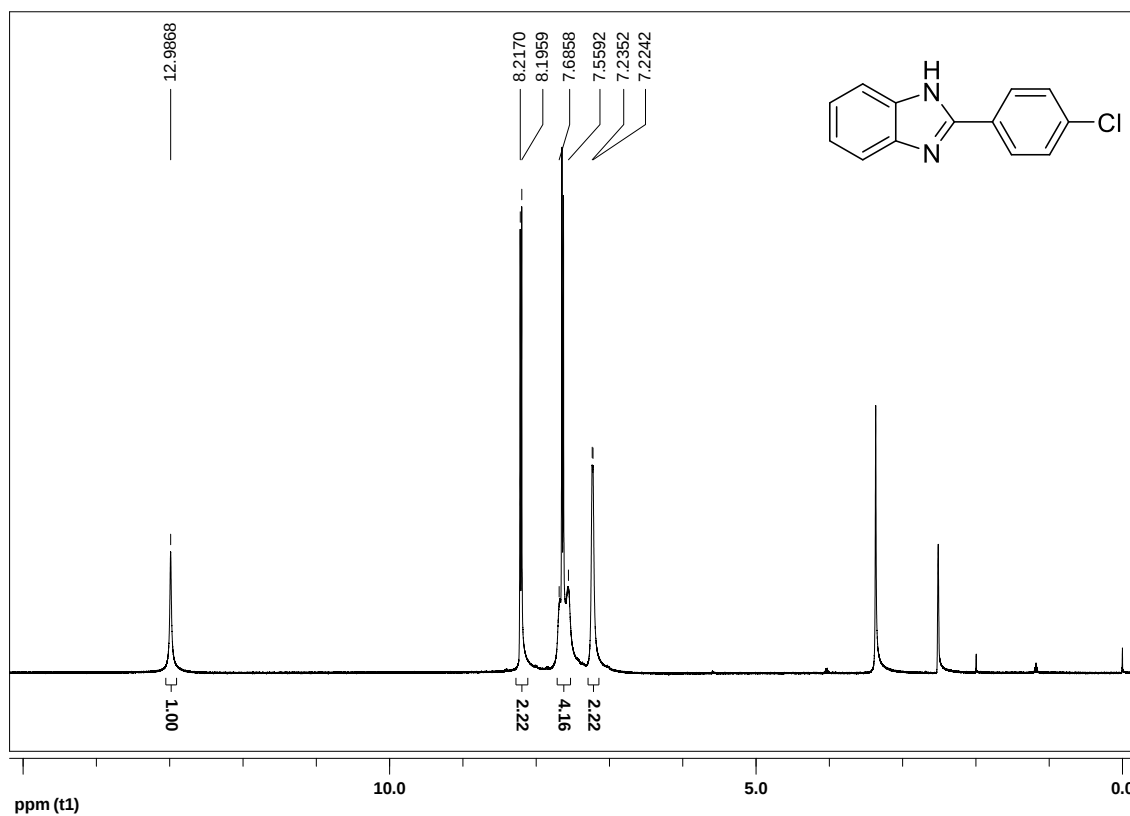


Figura 32: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **4d**.

7 - Referências Bibliográficas

7 - Referências Bibliográficas

- 1 Dunn, P. J. *Green Chemistry – Perspective* **2013**, DOI: 10.1039/c3gc41376d.
- 2 Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*; Wiley/VCH: Weinheim, 2007, 2-5.
- 3 Sheldon, R. A. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1233-1246.
- 4 Sheldon, R. A.; Van Bekkum, H. *Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2002, 2-7.
- 5 Tanabe, K. *Catal. Today*, **2003**, 78, 65-77.
- 6 Oliveira, L. C. A.; Gonçalves, M.; Guerreiro, M. C.; Ramalho, T. C.; Fabris, J. D.; Pereira, M. C.; Sapag, K.; Pereira, M. *Appl. Catal. A* **2007**, 316, 117-124.
- 7 (a) Barbosa, S. L.; Hurtado, G. R.; Klein, S.I.; Junior, V. L.; Dabdoub, M. J.; Guimarães, C. F. *Appl. Catal. A: Gen.* **2008**, 338, 9-13; (b) Szymoniak, J.; Besançon, J.; Moise, C. *Tetrahedron* **1994**, 50, 2841-2848; (c) Kirihaara, M.; Noguchi, T.; Okajima, N.; Naito, S.; Ishizuka, Y.; Harano, A.; Tsukiji, H.; Takizawa, R. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1515-1520.
- 8 Sairre, M. I.; Bronze-Uhle, É. S.; Donate, P. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2705-2708.
- 9 Danot, M.; Afonso, J. C.; Breysse, M.; Courieres, T. *Catal. Today* **1991**, 10, 629-643.
- 10 Bassan, I. A. L.; Nascimento, D. R.; San Gil, R. A. S.; Silva, M. I. P.; Moreira, C. R.; Gonzalez, W. A.; Faro, A. C.; Onfroy, T.; Lachter, E. R. *Fuel Process. Technol.* **2013**, 106, 619-624.

11 (a) Ziolk, M. *Catal. Today* **2003**, 47-64; (b) Santos, A. C. B.; Kover, W. B.; Faro, A. C. *Appl. Catal. A*, **1997**, 153, 83-101; (c) Okazaki, S.; Wada, N. *Catal. Today* **1993**, 16, 349-359; (d) Guo, C.; Qian, Z. *Catal. Today*, **1993**, 16, 379-385; (e) Abdel-Rehim, M.A.; Santos, A. C. B.; Camorim, V. L. L.; Faro, A. C. *Appl. Catal. A: Gen.*, **2006**, 305, 211-218; (f) Prado, A.G.S.; Bolzon, L.B.; Pedroso, C. P.; Moura, A. O.; Costa, L. L. *Appl. Catal. B: Environ.* **2008**, 82, 219-224.

12 (a) Wachs, I. E.; Briand, L. E.; Jehng, J. M.; Burcham, L.; Gao, X. *Catal. Today* **2000**, 57, 323-330; (b) Tanabe, K.; Okazaki, S. *Appl. Catal. A: Gen.* **1995**, 133, 191-218.

13 (a) Carlini, C.; Giuttari, M.; Galletti, A. M. R.; Sbrana, G.; Armaroli, T.; Busca, G. *Appl. Catal. A: Gen.*, **1999**, 183, 295-302; (b) Carniti, P.; Gervasini, A.; Biella, S.; Auroux, A. *Catal. Today* **2006**, 118, 373-378.

14 (a) Yang, F.; Liu, Q.; Bai, X.; Du, Y. *Bioresource Technol.* **2011**, 102, 3424-3429; (b) Carniti, P.; Gervasini, A.; Marzo, M. *Catal. Commun.* **2011**, 12, 1122-1126.

15 (a) Toro, P.; Klahn, A. H.; Pradines, B.; Lahoz, F.; Pascual, A.; Biot, C.; Arancibia, R. *Inorg. Chem. Commun.* **2013**, 35, 126-129; (b) Zhu, Z.; Lippa, B.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2430-2437.

16 (a) Scott, L. J.; Dunn, C. J.; Mallarkey, G.; Sharpe, M. *Drugs* **2002**, 62, 1503-1538; (b) Zarrinmayeh, H.; Nunes, A.M.; Ornstein, P. L.; Zimmerman, D. M.; Arnold, M. B.; Schober, D. A.; Gackenheimer, S.L.; Bruns, R. F.; Hipkind, P. A.; Britton, T. C.; Cantrella, B. E.; Gehlert, D. R. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 2709-2719; (c) Li, Y.; Fung, M.K.; Xie, Z.; Lee, S.-T.; Hung, L.-S.; Shi, J. *Adv. Mater.* **2002**, 14, 1317-1321. (d) Huang, W.-K.; Cheng, C.-W.; Chang, S.-M.; Lee, Y.-P.; Diau, E. W.-G. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8992-8994.

17 Brusau, E. V.; Camí, G. E.; Narda, G. E.; Cuffini, S.; Ayala, A. P.; Ellena, J. *J. Pharm. Sci.* **2008**, 97, 542-552.

18 Kath, R.; Blumenstengel, K.; Fricke, H. J.; Höffken, K. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2001**, *127*, 48-54.

19 (a) Denny, W. A.; Rewcastle, G. W.; Baguley, B. C. *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 814-819; (b) López-Rodríguez, M. L.; Murcia, M.; Benhamú, B.; Viso, A.; Campillo, M.; Pardo, L. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4806- 4815.

20 Dudd, L. M.; Venardou, E.; Garcia-Verdugo, E.; Licence, P.; Blake, A. J.; Wilson, C.; Poliakoff, M. *Green Chem.* **2003**, *5*, 187-192.

21 (a) Trivedi, R.; De, S. K.; Gibbs, R. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *245*, 8-11; (b) Oskooie, H. A.; Heravi, M. M.; Sadnia, A.; Behbahani, F. K.; Jannati, F. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 1357-1360; (c) Landge, S. M.; Török, B. *Catal. Lett.* **2008**, *122*, 338-343; (d) Salehi, P.; Dabiri, M.; Zolfigol, M. A.; Otokesh, S.; Baghbanzadeh, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2557-2560.

22 Perry, R. J.; Wilson, B. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7016- 7021.

23 (a) Brain, C. T.; Brunton, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1893-1895; (b) Zheng, N.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4749-4751.

24 (a) Huang, W.; Scarborough, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2665-2668; (b) Kilburn, J. P.; Lau, J.; Jones, R. C. F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5419-5421; (c) Tumelty, D.; Cao, K.; Holmes, C. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 83-86; (d) Vourloumis, D.; Takahashi, M.; Simonsen, K. B.; Ayida, B. K.; Barluenga, S.; Winters, G. C.; Hermann, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2807-2811.

25 (a) Perumal, S.; Mariappan, S.; Selvaraj, S. *ARKIVOC* **2004**, 46-51. (b) Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; Radatz, C. S.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1495-1497. (c) Ravi, V.; Ramu, E.; Vijay, K.; Rao, A. S. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1254-1257. (d) Dabiri, M.; Salehi, P.; Baghbanzadeh, M.; Nikcheg, M. S. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 4272-4281. (e) Xiangming, H.; Huiqiang, M.; Yulu, W. *ARKIVOC* **2007**, xiii, 150-154. (f) Radatz,

C. S.; Silva, R. B.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4132-4136.

26 Farias, L. A.; Fávaro, D. I. T. *Quim. Nova* **2011**, 34, 1089.

27 Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, J. M.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, 26, 123.

28 Wardencki, W.; Curylo, J. Namieoenik, J. *Pol. J. Environ. Stud.* **2005**, 14, 389.

29 Reichardt, C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*; Wiley/VCH: Weinheim, 2011.

30 Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1025-1074.

31 Kerton, F. M.; *Alternative Solvents for Green Chemistry*; RSC Publishing: York, 2009, 23-39.

32 Smith G.V., Notheisz F. *Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry*, Academic Pr: San Diego, 2000, 2-4.

33 Burwell, R. *Pure Appl. Chem.* **1976**, 46, 71-90.

34 Deutschmann, O.; Knözinger, H.; Kochloefl, K.; Turek, T. *Heterogeneous Catalysis and Solid Catalysts*; Wiley/VCH: Weinheim, 2009, 3-15.

35 Russel, J. B.; *Química Geral*, vol 2, Makron Books: São Paulo, 1994, 58-60.

36 Thomas, J. M.; Thomas J. W. *Principles and Practise of Heterogeneous Catalysis*; VCH: Cambridge, 1997, 27-29.

37 Jong, K. P.; *Synthesis of Solid Catalysts*; Wiley/VCH: Weinheim, 2009, 3-4.

- 38** Ozkan, U. S.; *Design of Heterogeneous Catalysts*; Wiley/VCH: Weinheim, 2009, 83-95.
- 39** (a) Sousa, R. M. F.; Fernandes, L. E.; Guerra, W. *Quím. Nova Esc.* **2013**, 35, 68-69; (b) Brandão, J. S.; *Mitologia Grega*; Vozes: Petrópolis, 1986, 80-81.
- 40** Nowak, I.; Ziolek, M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3603-3624.
- 41** Liu, Y-H.; Wang, P.; Cheng, G-T. *Monatsh. Chem.* **2013**, 144, 191–196.
- 42** Pholjaroen, B.; Lia, N.; Wanga, Z.; Wanga, A.; Zhanga, T. *J. Energy Chem.* **2013**, 22, 826–832.
- 43** Barbosa, S.; Dabdoub, M. J.; Hurtado, G. R.; Klein, S. I.; Baroni, A. C. M.; Cunha, C. *Appl. Catal. A: Gen.* **2006**, 313, 146–150.
- 44** Ushikubo, T.; Koike, Y.; Wada, K.; Xie, L.; Wang, D.; Guo, X. *Catal. Today* **1996**, 28, 59-69.
- 45** Tanabe, K. *Mater. Chem. Phys.* **1981**, 17, 211-225.
- 46** Fierro, J. L. G.; *Metal Oxides – Chemistry and Application*; Taylor & Francis Group: New York, 2006, 21-22.
- 47** Chernyshkova, F. A. *Russ. Chem. Rev.* **1993**, 62, 743-749.
- 48** Nakajima, K.; Fukui, T.; Kato, H.; Kitano, M. Kondo, J. N.; Hayashi, S.; Hara, M. *Chem. Mater.* **2010**, 22, 3332–3339.
- 49** Lebarbiera, V.; Houallaa, M.; Onfroyb, T. *Catal. Today* **2012**, 192, 123–129.
- 50** Gonçalves, V. L. C.; Pinto, B. P.; Silva, J. C.; Mota, C. J. A. *Catal. Today* **2008**, 133–135, 673–677.

- 51** Hanaoka, T-K.; Takeuchi, K.; Matsuzaki, T.; Sugi, Y. *Catal. Today* **1990**, *8*, 123-132.
- 52** Yamaguchi, T.; Nishimichi, C. *Catal. Today* **1993**, *16*, 555-562.
- 53** Moraes, M.; Pinto, W. S. F.; Gonzalez, W. A.; Carmo, L. M. P. M.; Pastura, N. M. R.; Lachter, E. R. *Appl. Catal. A: Gen.* **1996**, *138*, L7-L12.
- 54** Townsend, L. B.; Revankar, G. R. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 389-438.
- 55** Townsend, L. B.; Wise, D. S. *Parasitol. Today* **1990**, *6*, 107-112.
- 56** Eicher, T.; Hauptmann, S.; *The Chemistry of Heterocycles*; Wiley/VCH: Weinheim, 2003, 174-175.
- 57** Li, G.; Wang, J.; Yuan, B.; Zhang, D.; Lin, Z.; Li, P.; Huang, H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6934–6936.
- 58** Qu, Y.; Pan, L.; Wu, Z.; Zhou, X. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1717-1719.
- 59** Shelkar, R.; Sarode, S.; Nagarkar, J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6986–6990.
- 60** Alla, S. K.; Kumar, R. K.; Sadhu, P.; Punniyamurthy, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1334-1337.
- 61** Santra, S.; Majee, A.; Hajra, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1974-1977.
- 62** (a) Azarifar, D.; Pirhayati, M.; Maleki, B.; Sanginabadi, M.; Yamil, R.N. *J. Serb. Chem. Soc.* **2010**, *75*, 1181-1189. (b) Jadhav, G. R.; Shaikh, M. U.; Kale, R. P.; Gill, C. H. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 535-538.
- 63** Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: New York, 1980.